

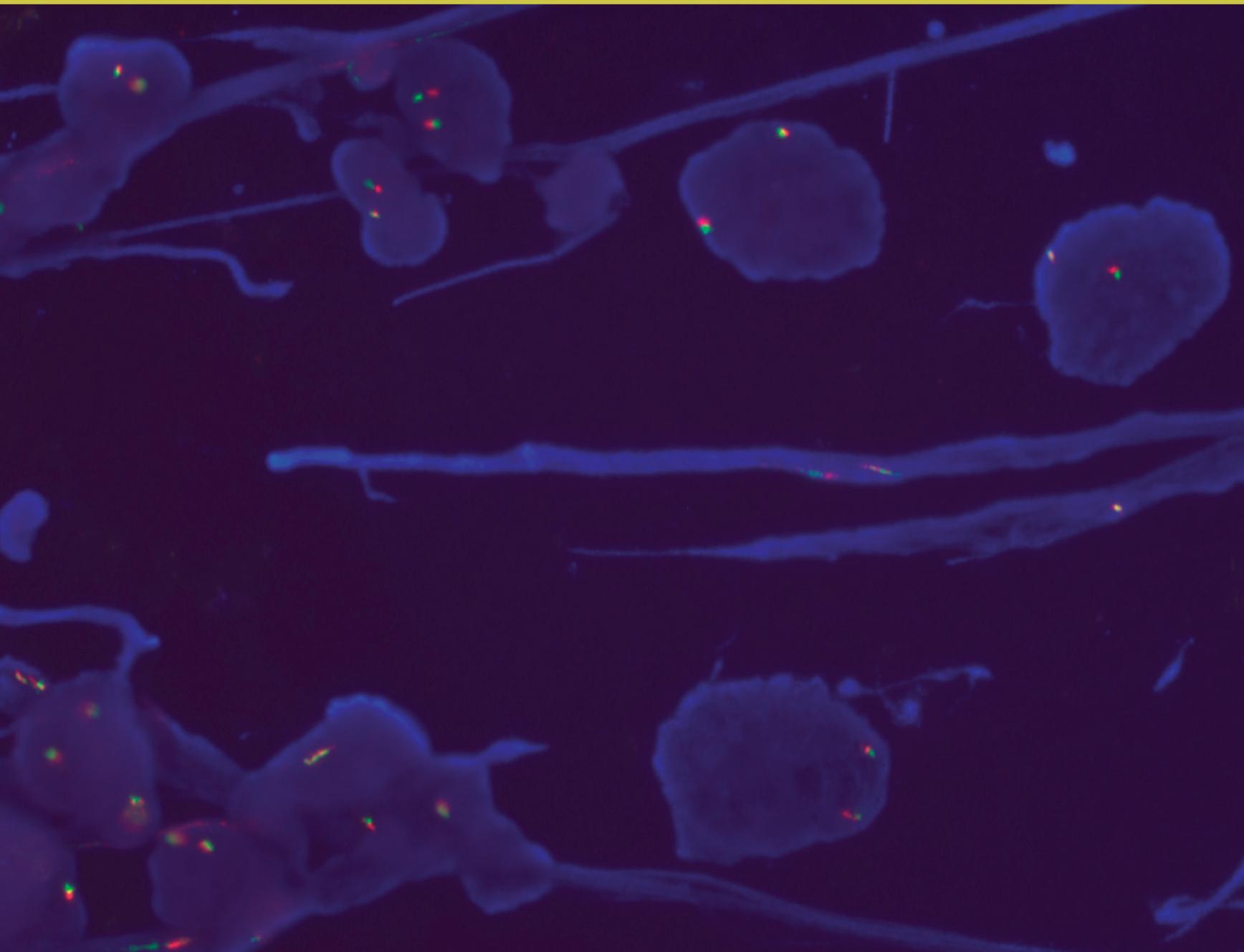
ISSN (Print) 0234-5730  
ISSN (Online) 2411-3042

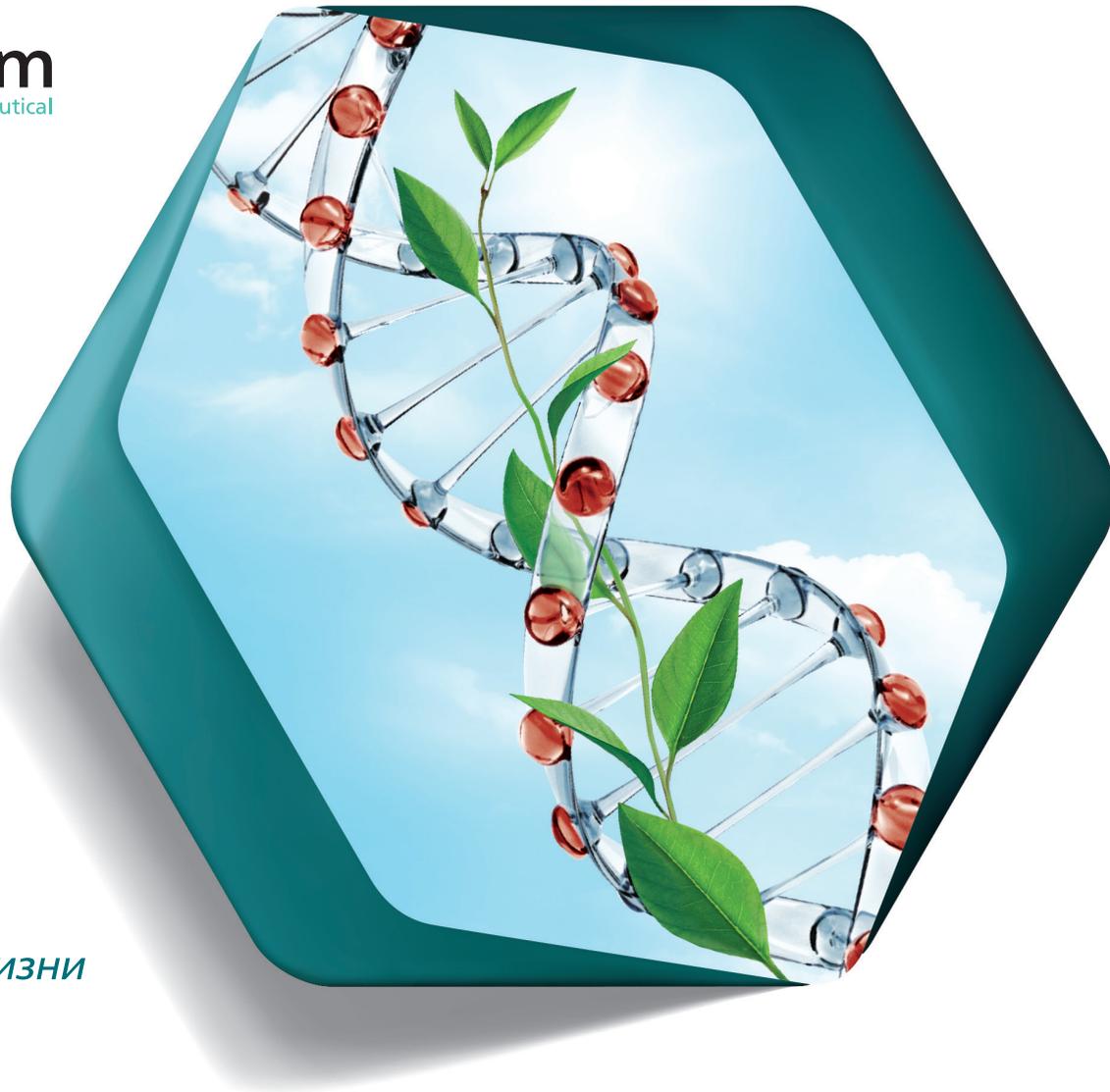
ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ

# ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

63.4. 2018

RUSSIAN JOURNAL  
OF HEMATOLOGY AND  
TRANSFUSIOLOGY





*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

## Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

**Показания к применению:**

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

**Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

Журнал представлен в международной базе данных Scopus и российской базе РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Гематология и трансфузиология / Russian Journal of Hematology and Transfusiology» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

125167, Москва,  
Новый Зыковский проезд, д. 4  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр гематологии»  
Минздрава России

Телефон: +7(495) 921-22-04  
E-mail: hi@hjournal.ru

Научный редактор Галстян Г. М.  
Редактор Первухова Н. В.  
Выпускающий редактор Ананич С. В.  
Корректор Алексеев В. А.  
Верстка Косовская Ю. Г.

Дизайн Чулкова И. Г.

Формат 230x297 мм  
Тираж 1500 экз.

Журнал зарегистрирован  
в Роскомнадзоре РФ.  
Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-72666 от 16 апреля 2018 года

Отпечатано в ОАО «Можайский  
полиграфический комбинат»  
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93  
Объединенный каталог  
«Пресса России»: Индекс 41284

Подписка через интернет: www.pressa-rg.ru  
Подписка на электронную  
версию журнала: eibragu.ru  
ISSN 0234-5730 (Print)  
ISSN 2411-3042 (Online)  
Гематология и трансфузиология  
Russian Journal of Hematology and Transfusiology  
2018. Т. 63. № 4, 321-440

© ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр гематологии»  
Минздрава России, Москва

Перепечатка материалов и использование  
их в любой форме, в том числе в электронных  
СМИ, возможны только с письменного  
разрешения редакции

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**  
**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**  
**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**  
**ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ**

академик РАН, д. м. н., профессор **Савченко В. Г.**  
д. м. н. **Галстян Г. М.**  
к. м. н. **Троицкая В. В.**  
к. м. н. **Левченко О. К.**

**ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ**

**Афанасьев Б. В.** д. м. н., профессор. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург  
**Буланов А. Ю.** д. м. н. ГКБ №52, Москва  
**Гапонова Т. В.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Гудков А. В.** д. б. н. Институт рака Розуэллы Парка, Буффало, США  
**Звонок Е. Е.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Зозуля Н. И.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Клясова Г. А.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Ковригина А. М.** д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Крыжановский О. И.** к. м. н. Медицинский центр Алты Бейтс, Сан-Франциско, США  
**Купряшов А. А.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, Москва  
**Масчан А. А.** чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва  
**Менделеева Л. П.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Никитин Е. А.** д. м. н. ГКБ им. С. П. Боткина, Москва  
**Паровичникова Е. Н.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Семочкин С. В.** д. м. н. РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва  
**Судариков А. Б.** д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Трахтман П. Е.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва  
**Тумян Г. С.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва  
**Чернов В. М.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Алейникова О. В.** чл.-кор. НАН Беларуси, д. м. н., профессор. РНЦП онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь  
**Аль-Ради Л. С.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Байков В. В.** д. м. н. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург  
**Бигильдеев А. В.** д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Бидерман Б. В.** к. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Бондаренко С. Н.** к. м. н. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург  
**Васильев С. А.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Гаврилина О. А.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Гармаева Т. Ц.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Головкина Л. Л.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Грицков С. В.** д. м. н. ФГБУ РосНИИИТ ФМБА России, Санкт-Петербург  
**Дагбашян С. С.** д. м. н., профессор. Гематологический центр им. Р. О. Еоляна, Ереван, Армения  
**Двирнык В. Н.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Джулакян У. Л.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Дроков М. Ю.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Дубинкин И. В.** к. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Ефимов Э. А.** д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Исхаков Э. Д.** к. м. н. НИИ гематологии и переливания крови, Ташкент, Узбекистан  
**Кохно А. В.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Кузьмина Л. А.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Кулагин А. Д.** д. м. н. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург  
**Куликов С. М.** к. ф.-м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Луговая С. А.** д. м. н., профессор. РМАПО, Москва  
**Лукина Е. А.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Магомедова А. У.** д. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Маккарти Ф.** профессор онкологии и внутренней медицины. Институт рака Розуэллы Парка, Буффало, США  
**Масчан М. А.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва  
**Михайлова Е. А.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Моисеева Т. Н.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Нидервизер Д.** профессор. Университетский госпиталь, Лейпциг, Германия  
**Обухова Т. Н.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Салимов Э. Л.** д. м. н. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва  
**Сметанина Н. С.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва  
**Туполева Т. А.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Туркина А. Г.** д. м. н., профессор. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Фидарова З. Т.** к. м. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Фоа Р.** Римский университет «La Sapienza», Рим, Италия  
**Хамаганова Е. Г.** д. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
**Хельман Р.** преподаватель клинической медицины. Больница Лоренс Мемориал, Нью-Йорк, США  
**Хольцер Д.** профессор медицины и гематологии. Франкфуртский университет, Франкфурт-на-Майне, Германия  
**Цаур Г. А.** д. м. н. Областная детская клиническая больница, Екатеринбург  
**Шипунова И. Н.** к. б. н. ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва

## EDITORIAL BOARD

<b>EDITOR-IN-CHIEF</b>	Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor <b>Savchenko V. G.</b>	
<b>DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF</b>	Dr. Sci. (Med.) <b>Galstyan G. M.</b>	
<b>EXECUTIVE SECRETARY</b>	Cand. Sci. (Med.) <b>Troitskaya V. V.</b>	
<b>MANAGING EDITOR</b>	Cand. Sci. (Med.) <b>Levchenko O. K.</b>	
<b>EDITORIAL BOARD</b>	<b>Afanasyev B. V.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg	<b>Bulanov A. Yu.</b> Dr. Sci. (Med.) City municipal hospital 52, Moscow
	<b>Gaponova T. V.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Gudkov A. V.</b> Dr. Sci. (Biol.) Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, USA
	<b>Zvonkov E. E.</b> Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Zozulya N. I.</b> Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Klyasova G. A.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Kovrigina A. M.</b> Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Kryzhanovskiy O. I.</b> Cand. Sci. (Med.) Alta Bates Summit Medical Center, San Francisco, USA	<b>Kupryashov A. A.</b> Dr. Sci. (Med.) A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow
	<b>Maschan A. A.</b> Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow	<b>Mendeleeva L. P.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Nikitin E. A.</b> Dr. Sci. (Med.) S. P. Botkin City Hospital, Moscow	<b>Parovichnikova E. N.</b> Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Semochkin S. V.</b> Dr. Sci. (Med.) Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow	<b>Sudarikov A. B.</b> Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Trakhtman P. E.</b> Dr. Sci. (Med.) Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow	<b>Tumyan G. S.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow
	<b>Chernov V. M.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow	
<b>EDITORIAL COUNCIL</b>	<b>Aleinikova O. V.</b> Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, Dr. Sci. (Med.), professor. Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus	
	<b>Al-Radi L. S.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Baykov V. V.</b> Dr. Sci. (Med.) Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
	<b>Bigildeev A. V.</b> Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Biderman B. V.</b> Cand. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Bondarenko S. N.</b> Cand. Sci. (Med.) Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg	<b>Vasilyev S. A.</b> Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Gavrilina O. A.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Garmaeva T. Ts.</b> Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Golovkina L. L.</b> Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Gritsaev S. V.</b> Dr. Sci. (Med.) Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of St Petersburg, Saint Petersburg
	<b>Dagbashyan S. S.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. Hematology Center after R. H. Yolyan, Yerevan, Armenia	<b>Dvirnyk V. N.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Julhakyany H. L.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Drokov M. Yu.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Dubinkin I. V.</b> Cand. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Efimov G. A.</b> Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Iskhakov E. D.</b> Cand. Sci. (Med.) Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Tashkent, Republic of Uzbekistan	<b>Kokhno A. V.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Kuzmina L. A.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Kulagina A. D.</b> Dr. Sci. (Med.) Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg
	<b>Kulikov S. M.</b> Cand. Sci. (Phys.-Math) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Lugovskaya S. A.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
	<b>Lukina E. A.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Magomedova A. U.</b> Dr. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>McCarthy Ph.</b> Professor of Oncology and Internal Medicine. Roswell Park Comprehensive Cancer Center	<b>Maschan M. A.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
	<b>Mikhailova E. A.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Moiseeva T. N.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Niederwieser D.</b> Professor of Medicine. University Hospital, Leipzig, Germany	<b>Obukhova T. N.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Salimov E. L.</b> Dr. Sci. (Med.) I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow	<b>Smetanina N. S.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
	<b>Tupoleva T. A.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Turkina A. G.</b> Dr. Sci. (Med.), professor. National Research Center for Hematology, Moscow
	<b>Fidarova Z. T.</b> Cand. Sci. (Med.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Foa R.</b> Professor of Hematology, "Sapienza" University of Rome, Italy
	<b>Khamaganova E. G.</b> Dr. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow	<b>Hellman R.</b> MD, Ass. Prof. Lawrence and Memorial Hospital, New London, USA
	<b>Hoelzer D.</b> Professor of Medicine and Hematology, MD, PhD. University of Frankfurt, Frankfurt, Germany	<b>Tsaur G.</b> Dr. Sci. (Med.) Regional children's clinical hospital, Yekaterinburg
	<b>Shipunova I. N.</b> Cand. Sci. (Biol.) National Research Center for Hematology, Moscow	

### SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

The journal is presented in the international database Scopus & in the RSCI (Russian science citation index)

Under the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science, Russian Journal of Hematology and Transfusiology is included in the list of leading peer-reviewed scientific journals, where the main scientific results of dissertations for academic degree of Candidate of Sciences and for academic degree of Doctor of Sciences should be published.

### ADDRESS OF EDITORIAL

125167, Moscow,  
Novyy Zykovskiy proezd, 4  
«National Research Center for Hematology»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian  
Federation

Phone: +7(495) 921-22-04  
E-mail: ht@htjournal.ru

Science editor Galstyan G. M.  
Editor Pervuhova N. V.  
Production editor Ananich S. V.  
Corrector Alexeev V. A.  
Layout of Kosovskaya Yu. G.

Design by Chulkova I. G.

Format 230x297mm  
Printed copies 1500

The journal is registered in  
Roskomnadzor of the Russian Federation  
Registrations certificate PI No. FS77-72666  
dated April 16, 2018

Printed in JSC  
«Mozhaisk printing plant»  
143200, Mozhaisk, ul. Mira, 93  
United Catalog «Press of Russia»: Index 41284

Subscription via the Internet:  
www.pressa-ru.ru  
Subscription to the electronic  
version of the journal: elibrary.ru  
ISSN 0234-5730 (Print)  
ISSN 2411-3042 (Online)  
Russian Journal of Hematology and Transfusiology  
2018. Vol. 63. No. 4, 321-442

© «National Research Center for Hematology»  
of the Ministry of Healthcare of the  
Russian Federation, Moscow

Reprinting of materials and their use  
in any form, including electronic media, is  
possible only with the written permission  
from the publisher

# СОДЕРЖАНИЕ

## Оригинальные статьи

325-333

Гапонова Т. В., Хрущев С. О., Выборных Д. Э., Фирсова Е. О., Булгаков А. В., Ахремцова А. А., Гемдзян Э. Г., Савченко В. Г.

**Доноры крови: социально-демографические и психологические характеристики (по данным исследования доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)**

334-342

Шведова Е. В., Устинникова О. Б., Рунова О. Б., Волкова Р. А., Бондарев В. П., Смоллов М. А., Шукуров Р. Р., Вишневецкий А. Ю.

**Разработка порядка аттестации стандартного образца рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII для подтверждения подлинности методом пептидного картирования**

## Обзоры литературы

343-351

Чумакова С. П., Уразова О. И., Зима А. П., Новицкий В. В.  
**Особенности физиологии эритроцитов. Гемолиз и эриптоз**

352-362

Глазанова Т. В., Розанова О. Е., Павлова И. Е., Бубнова Л. Н.  
**Цитокины при острых миелоидных лейкозах**

## Клинические наблюдения

363-371

Ершов Н. М., Гаськова М. В., Панферова А. В., Ольшанская Ю. В., Углова Т. А., Калинина И. И., Плясунова С. А., Масчан А. А., Сметанина Н. С.  
**Истинная полицитемия у больных детского и подросткового возраста (анализ семи случаев)**

## Рекомендации

372-435

Аксельрод Б. А., Балашова Е. Н., Баутин А. Е., Баховадинов Б. Б., Бирюкова Л. С., Буланов А. Ю., Быстрых О. А., Виноградова М. А., Галстян Г. М., Гапонова Т. В., Головкина Л. Л., Гороховский В. С., Еременко А. А., Жибурт Е. Б., Журавель С. В., Кулабухов В. В., Кохно А. В., Кузьмина Л. А., Купряшов А. А., Лубнин А. Ю., Мазурок В. А., Меньшугин И. Н., Минеева Н. В., Михайлова Е. А., Никитин Е. А., Оловникова Н. И., Ошоров А. В., Певцов Д. Э., Попцов В. Н., Рогачевский О. В., Салимов Э. Л., Титков К. В., Трахтман П. Е., Троицкая В. В., Федорова Т. А., Фидарова З. Т., Цветаева Н. В., Чжао А. В., Шестаков Е. Ф.  
**Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови**

# CONTENTS

## Original articles

Gaponova T. V., Khrushchev S. O., Vybornykh D. E., Firsova E. O., Bulgakov A. V., Akhremtsova A. A., Gemdzhyan E. G., Savchenko V. G.

**Blood donors: socio-demographic and psychological characteristics (data from the study of the National Research Center for Hematology)**

Shvedova E. V., Ustinnikova O. B., Rounova O. B., Volkova R. A., Bondarev V. P., Smolov M. A., Shukurov R. R., Vishnevskiy A. Yu.

**The development of industry standard sample qualification procedure of recombinant activated blood clotting factor VII for proving of identity by peptide mapping method**

## Review articles

Chumakova S. P., Urazova O. I., Zima A. P., Novitskiy V. V.  
**Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis**

Glazanova T. V., Rozanova O. E., Pavlova I. E., Bubnova L. N.  
**Cytokines in acute myeloid leukemia**

## Case reports

Ershov N. M., Gaskova M. V., Panferova A. V., Olshanskaya Yu. V., Playsunova S. A., Uglova T. A., Kalinina I. I., Maschan A. A., Smetanina N. S.  
**Polycythemia vera in children and adolescents (analysis of seven cases)**

## Recommendations

Akselrod B. A., Balashova E. N., Bautin A. E., Bakhovadinov B. B., Biryukova L. S., Bulanov A. Yu., Bystrykh O. A., Vinogradova M. A., Galstyan G. M., Gaponova T. V., Golovkina L. L., Gorokhovskiy V. S., Eremenko A. A., Zhiburt E. B., Zhuravel S. V., Kokhno A. V., Kuzmina L. A., Kulabukhov V. V., Kupryashov A. A., Lubnin A. Yu., Mazurok V. A., Menshugin I. N., Mineeva N. V., Mihailova E. A., Nikitin E. A., Olovnikova N. I., Oshorov A. V., Pevtsov D. E., Poptsov V. N., Rogachevskiy O. V., Salimov E. L., Titkov K. V., Trakhtman P. E., Troitskaya V. V., Fedorova T. A., Fidarova Z. T., Tsvetaeva N. V., Chzhao A. V., Shestakov E. F.  
**Clinical guidelines for red blood cell transfusion**

# ДОНОРЫ КРОВИ: СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОНОРОВ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ)

## Blood donors: socio-demographic and psychological characteristics (data from the study of the National Research Center for Hematology)

Гапонова Т. В., Хрущев С. О., Выборных Д. Э., Фирсова Е. О., Булгаков А. В., Ахремцова А. А., Гемджян Э. Г., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

T. V. Gaponova, S. O. Khrushchev, D. E. Vybornykh, E. O. Firsova, A. V. Bulgakov, A. A. Akhremtsova, E. G. Gemdzhyan, V. G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Современная медицина и оказание высокоспециализированной помощи невозможны без успешно функционирующей системы донорства крови. Решение практических задач организации добровольного донорства в отдельно взятой стране требует проведения исследований с целью выявления и учета ее экономических, национальных и правовых особенностей. На данный момент социально-демографическая характеристика современного донора в России и странах СНГ остается малоизученной. К ключевым показателям, которые необходимо оценивать в первую очередь, были отнесены следующие: социально-демографические характеристики доноров, факторы, ограничивающие донорство/способствующие донорству, мотивация донора, контроль качества работы донорской организации.

**Цель.** Определение социально-демографических характеристик, некоторых психологических особенностей и представлений о донорстве среди посетителей службы донорства крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

**Материалы и методы.** Авторы исследовали характеристики доноров крови (n = 568).

### ABSTRACT

**Background.** Modern medicine and highly specialized care are impossible without a successfully functioning state blood donation system. Solving the practical problems of organizing voluntary donation in a single country requires research to identify and take into account its economic, national and law characteristics. At the moment, the socio-demographic characteristics of the current donor in Russia and the CIS remain poorly understood. The key indicators that should be measured in the first place are the following: socio-demographic characteristics of donors, factors that attract/ put off donors, donor motivation, and quality control of the donor organization.

**Aim.** The purpose of the study was to determine the socio-demographic characteristics, some psychological characteristics and perceptions of donation among visitors to the blood donation service of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Materials and methods.** The authors conducted a study of the characteristics of blood donors (n = 568).

**Results.** Based on the results of the research, we describe a portrait of a modern donor: men and women from 20 to 25 years, mainly managers / specialists and students. The

**Результаты.** По результатам работы был составлен портрет современного донора: мужчины и женщины от 20 до 25 лет, в основном менеджеры/специалисты и студенты/учащиеся. Мотивацию большинства доноров можно описать как просоциальную («гуманистическую»). В разделах «Результаты» и «Обсуждение» подробно описаны представления о доноре, донорской активности, уровень информированности о проблемах донорства в России среди респондентов. Предоставлены данные о предпочтениях разных типов компенсаций, эффективность каналов распространения информации и степень вовлеченности в проводимые целевые мероприятия службы донорства крови.

**Заключение.** Определены перспективные направления развития организации добровольного донорства. Подробно рассмотрены возможности проведения дополнительных междисциплинарных исследований.

**Ключевые слова:** донор крови, мотивация донора, социально-демографические характеристики, компоненты крови, безвозмездное донорство, донорское движение

**Для цитирования:** Гапонова Т. В., Хрущев С. О., Выборных Д. Э., Фирсова Е. О., Булгаков А. В., Ахремцова А. А., Гемдзян Э. Г., Савченко В. Г. Доноры крови: социально-демографические и психологические характеристики (по данным исследования доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России). *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(4): 325–333

doi: 10.25837/HAT.2019.64.27.001

**Для корреспонденции:** Гапонова Татьяна Владимировна, к. м. н., заместитель генерального директора по трансфузиологии «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Электронная почта: gaponova.tatj@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело дополнительной финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 15.10.2018

motivation of most donors can be described as prosocial (“humanistic”). The views on the donor, donor activity, the level of awareness of the problems of donorship in Russia among the respondents are detailed in the “Results” and “Discussion”. We provided data on the preferences of different types of compensation, the effectiveness of information dissemination channels and the degree of involvement in the activities of the service.

**Conclusion.** Prospective directions of development of voluntary donation organization were discussed and the possibilities of conducting additional interdisciplinary research were considered in detail.

**Keywords:** blood donors, donors’ motivation, social and demographic characteristics, blood components, donor movement

**For citation:** Gaponova T. V., Khrushchev S. O., Vybornykh D. E., Firsova E. O., Bulgakov A. V., Akhremtsova A. A., Gemdzhyan E. G., Savchenko V. G. Blood donors: socio-demographic and psychological characteristics (data from the study of the National Research Center for Hematology). *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2018; 63(4): 325–333 (in Russian). doi: 10.25837/HAT.2019.64.27.001

**For correspondence:** Tatyana V. Gaponova, Ph. D., deputy director, head of transfusion service in the National Research Center for Hematology, E-mail: gaponova.tatj@yandex.ru

**Information about authors:**

Gaponova T. V.; <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Khrushchev S. O.; <https://orcid.org/0000-0002-9962-8740>

Vybornykh D. E.; <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Firsova E. O.; <https://orcid.org/0000-0002-7585-2254>

Bulgakov A. V.; AuthorID: 716841

Akhremtsova A. A.; <https://orcid.org/0000-0002-5866-4438>

Gemdzhyan E. G.; <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Savchenko V. G.; <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**Financial disclosure.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018

Accepted 15 Oct 2018

## Введение

Современная медицина и оказание высокоспециализированной помощи невозможны без успешно функционирующей государственной или частной системы донорства крови. Развитие этого важного института требует проведения регулярных междисциплинарных исследований для анализа характеристик и динамики донорской активности, качества сервиса и эффективности маркетинговых мероприятий. В публикациях последних десятилетий рассматривают разные аспекты программ добровольной сдачи компонентов крови (социально-демографические, психологические, орга-

низационные, маркетинговые, экономические, связанные с материально-техническим снабжением и др.). В этих работах подробно описываются: характеристики доноров, факторы, способствующие/препятствующие донорству, а также раскрываются некоторые психологические аспекты донорской активности и самосознания [1–11]. Подобные фундаментальные исследования позволяют строить рабочие модели донорских служб и раскрывать важные проблемы сбора компонентов крови. В то же время решение практических задач организации добровольного донорства в от-

дельно взятой стране требует проведения регулярных стандартных исследований с целью выявления и учета ее экономических, национальных и правовых особенностей.

К ключевым показателям, которые необходимо оценивать в первую очередь, можно отнести следующие: социально-демографические характеристики доноров, факторы, ограничивающие донорство/способствующие донорству, мотивация донора, контроль качества работы донорской организации. Исследования этих и других показателей выявляют сильные и слабые стороны системы в данной стране, а также позволяют разработать рекомендации по ее совершенствованию, благодаря чему в дальнейшем происходит переход от стандартных методов работы к тем, которые могут быть эффективны в условиях конкретного региона и учреждения. Учет особенностей региона и целенаправленное совершенствование работы организации могут значительно влиять на показатели эффективности, поскольку даже в одном и том же регионе социально-демографический статус основной группы доноров с течением времени может меняться [9], а ведущим мотивом для сдачи крови может быть в первую очередь удобство расположения центра, а не материальные поощрения [13].

На данный момент социально-демографическая характеристика современного донора в России и странах СНГ остается малоизученной, поскольку данные отечественных исследований немногочисленны и носят ограниченный характер [3, 12]. Целью исследования было определение социально-демографических характеристик доноров крови, некоторых психологических особенностей доноров и представлений о донорстве среди посетителей станции переливания крови.

## Материал и методы

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва) (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) проведено исследование характеристик доноров крови. В исследовании участвовало 568 человек, обратившихся на станцию переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» с января 2016 г. по ноябрь 2017 г. Направленный отбор участников не проводился, поскольку все доноры в ФГБУ «НМИЦ гематологии» являются условно безвозмездными. Большинство респондентов (более 60%) сдавали кровь более 5 раз в год, еще 30% — от 2 до 5 раз в год. Таким образом, в настоящем исследовании охвачена большая часть популяции регулярных безвозмездных доноров, релевантной целям исследования.

Для изучения характеристик доноров использовали разработанный в ФГБУ «НМИЦ гематологии» анонимный опросник. В его состав были включены следующие блоки: «демографический», «социальный» и «психологический». Полученный в результате исследования портрет донора крови основывается на анонимных ответах доноров. Особенностью построения

опросника является то, что для исследования той или иной характеристики респондентов используются несколько по-разному сформулированных вопросов, распределенных по всему опроснику (соответственно при учете той или иной характеристики оценивалась достоверность ответов на эти несколько вопросов).

При статистическом анализе данных использовался преимущественно частотный анализ [4].

## Результаты

### Социально-демографические аспекты

Данное исследование включало 568 доноров крови: 333 (59%) мужчин и 235 (41%) женщин в возрасте от 18 до 60 лет (медиана возраста в обеих группах равна 28—29 лет), 65% доноров были в возрасте от 20 до 37 лет. Отношение числа мужчин к числу женщин в исследованной выборке составляло 1,4:1. В возрастном интервале до 25 лет женщин было больше, чем мужчин: 33% к 24%, что может указывать на несколько более раннее (по возрасту) обращение женщин к донорству.

Число доноров, состоящих в браке (в том числе гражданском) и не состоящих в браке, было примерно одинаково. В силу возрастной структуры доноров более чем у половины из них детей не было, у остальных чаще всего был один ребенок.

Таблица 1. Сфера деятельности доноров  
Table 1. Donors' occupation

Род занятий Occupation	Доля доноров (%) Donor share (%)
Специалист Specialist	30
Служащий Office worker	20
Учащийся (преимущественно студент) Student	15
Руководитель среднего звена Middle Manager	10
Рабочий Worker	10
Медицинский работник Medical professional	5
Безработный Unemployed	5
Военнослужащий Military	2
Другие Others	3

### Образование, работа, материальное положение доноров крови

Более половины (59%) доноров имеет высшее образование. Каждый второй донор работает специалистом или служащим среднего звена (табл. 1). Четвертая часть (25%) доноров (из них 15% учащихся) не имели постоянного источника доходов. Двое из пяти доноров (т. е. 40% от общего числа опрошенных) отметили, что испытывают материальные затруднения при приобретении одежды и бытовой техники.

### Донорская активность

Подавляющее большинство (93%) опрошенных доноров сдавали кровь не в первый раз. Донация более чем у половины доноров была в возрасте до 25 лет, подавляющее большинство доноров (90%) впервые сдали кровь до 35-летнего возраста. Более половины (56%) доноров сдавали кровь не менее 5 раз в год, треть — от 2 до 4 раз в год, 3% доноров сдавали кровь один раз в год, у незначительной части опрошенных доноров интервал между кроводачами достигал 3 и более лет.

Практически все, кто сдавал кровь в первый раз, полагали возможным повторную донацию, большинство участников исследования высказывали желание сдавать кровь на постоянной основе.

Большинство (84%) опрошенных доноров отметили, что для них имеет значение медицинская организация, в которой осуществляется кроводача, и они предпочитают сдавать кровь в отделении заготовки крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» (табл. 2).

На вопрос о продолжительности пребывания в донорском отделении около половины доноров ответили,

что готовы находиться в нем столько времени, сколько требуется для проведения процедур. Другая половина доноров высказала пожелание ограничить это время до трех часов.

### Осведомленность о донорстве

Более половины доноров считало, что проблема нехватки донорской крови существует постоянно, треть доноров полагала, что эта проблема возникает время от времени в связи с чрезвычайными ситуациями.

Почти все доноры (95%) оценивали донацию как достаточно безопасную для здоровья человека процедуру, половина из этого числа считала, что кроводача полезна для организма.

Информацию по донорству каждый второй донор получал из интернета, а каждый пятый — из рекламы на улице (плакаты, тематические акции); часть доноров (10%) отметила, что они получили информацию благодаря телевидению (и радио), другая часть (10%) — от своих знакомых, печатную прессу в этой связи упомянуло лишь 5% доноров. Каждый второй донор хотел узнать из средств массовой информации, какая группа крови наиболее востребована. Две трети доноров хотели бы получать какую-либо информацию о вопросах донорства на свою электронную почту (это обстоятельство делает актуальным создание тематической рассылки по вопросам донорства).

### Мероприятия для доноров

Каждый второй опрошенный донор хотя бы один раз принимал участие в мероприятиях ФГБУ «НМИЦ гематологии», посвященных донорству (табл. 3).

**Таблица 2.** Место сдачи крови  
**Table 2.** Place of blood donation

Учреждение <i>Institution</i>	Доля доноров (%) <i>Donor share (%)</i>
Только в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России <i>Only in the National Research Center for Hematology</i>	60
Преимущественно в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России <i>Mostly in the National Research Center for Hematology</i>	24
В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России первый раз <i>First time in the National Research Center for Hematology</i>	5
В других учреждениях <i>In others hospitals</i>	5
Не важно, где сдавать кровь <i>No matter where to donate blood</i>	6

**Таблица 3.** Участие доноров в мероприятиях НМИЦ гематологии, посвященных донорам

**Table 3.** Donor participation in donor-related activities of the National Research Center for Hematology

Мероприятие <i>Activity</i>	Доля доноров (%) <i>Donor share (%)</i>
Концерты в поддержку донорства <i>Donation concerts</i>	14
Праздничные встречи (например, День донора) <i>Holiday meetings (e. g., Day of the donor)</i>	14
Экскурсии по отделению заготовки крови <i>Guided Tours in the blood storage unit</i>	9
Информационные лекции о донорстве <i>Information lectures on donation</i>	6
Тренинги, семинары для доноров крови <i>Trainings, seminars for blood donors</i>	5

**Таблица 4.** Предпочитаемые донорами мероприятия  
**Table 4.** Events preferred by donors

Мероприятие Activity	Доля доноров (%) Donor share (%)
<b>Экскурсии по отделению заготовки крови</b> Guided tours in the blood storage compartment	50
<b>Информационные лекции о донорстве</b> Information lectures on donation	31
<b>Тренинги, семинары для доноров крови</b> Trainings, seminars for blood donors	25
<b>Круглые столы и конференции по донорству</b> Round tables and donation conferences	15
<b>Встречи доноров (в праздничные дни)</b> Donor meetings (on holidays)	35
<b>Концерты в поддержку донорства</b> Donation concerts	31
<b>Творческие конкурсы (напр., плакатов) среди доноров</b> Creative contests (for example, posters) among donors	17

При перечислении мероприятий, в которых они хотели бы принимать участие, доноры отдавали предпочтение тем из них, которые имели бы ознакомительно-информационную (по теме донорства) функцию (табл. 4).

### Мотивация

Отвечая на вопрос о побудительных причинах донорства, 80% респондентов указали, что ими двигало желание помочь людям, а не материальное вознаграждение. Вместе с тем большинство из них отметило, что они также в той или иной форме заинтересованы в материальной компенсации (например, в виде различных льгот). Подавляющее большинство доноров отметило, что в условиях чрезвычайных ситуаций материальное поощрение (включая льготы) не является определяющим мотивом для донорства. Две трети доноров заявили, что им важно знать, что их кровь была востребована.

Поощрения, привлекательные для доноров, отражены в табл. 5 (один и тот же респондент мог отметить несколько вариантов).

### Опасения

Опасения, связанные с кроводачей, были выявлены у половины респондентов. Спектр этих опасений приведен в табл. 6.

Подавляющее большинство (90%) доноров в той или иной степени готовятся к донации (исключают из

**Таблица 5.** Привлекательные для доноров поощрения  
**Table 5.** Attractive encouragement for donors

Поощрение Incentive	Доля доноров (%) Donor proportion (%)
<b>Звание почетного донора</b> Honorary donor title	60
<b>Отгулы и дополнительные выходные дни</b> Time off and extra weekends	50
<b>Льготы на проезд в общественном транспорте</b> Free city transport ride	45
<b>Льготы на коммунальные услуги</b> Utility benefits	40
<b>Денежное вознаграждение</b> Cash reward	35
<b>Льготное медицинское обслуживание</b> Preferential medical treatment	25
<b>Бесплатные/льготные билеты на концерты, в музеи, кино</b> Free / reduced price tickets for concerts, museums, cinema	25
<b>Сувениры с тематикой донорства крови</b> Blood donation souvenirs	20
<b>Путевки в дома отдыха и пансионаты</b> Permits to holiday homes and resorts	19
<b>Медицинская помощь вне очереди</b> Medical care without waiting in turn	15
<b>Выделенные места для парковки</b> Dedicated parking places	15
<b>Бесплатное питание в день сдачи крови</b> Free meals on the day of blood donation	12

рациона нежелательные продукты и алкоголь, анальгетики и аспирин, стараются пить больше жидкости). Небольшая часть доноров соблюдает все полученные от врачей рекомендации по подготовке к донации. Около 80% респондентов согласны участвовать в экстренной донации по вызову сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Все доноры считают, что они должны быть информированы о результатах тестирования их крови на безопасность.

### Обсуждение

На основе полученных данных можно составить обобщенный портрет донора ФГБУ «НМИЦ гематологии»: не состоящие в браке молодые люди в возрасте 20–25 лет (жители Москвы и Московской области), имеющие высшее или неоконченное высшее

**Таблица 6.** Что вызывает опасения при сдаче крови  
**Table 6.** What causes concern when donating

Предмет опасений Concern	Доля доноров (%) Donor proportion (%)
Нет опасений Absent	50
Отказ в принятии крови (из-за медицинских показаний) Refusal to accept blood (due to medical indications)	25
Опоздание на работу или учебу Being late for work or school	16
Боязнь болезненных ощущений Fear of pain	15
Боязнь заразиться чем-либо при сдаче крови Fear of being infected by blood donation	15
Обнаружение какой-либо инфекции/ болезни Detection of any infection / disease	12
Тревога, связанная с неизвестностью процедуры Anxiety related to the unknown procedure	5

образование, соотношение мужчин и женщин — 6:4. Большинство доноров являются менеджерами, инженерно-техническими работниками, студентами и не испытывают материальных трудностей. Вышеуказанная характеристика является закономерной, учитывая обязательное условие безвозмездности донации в НМИЦ гематологии.

Большинство доноров в предыдущий раз сдавали кровь в последние 1–3 года, около трети опрошенных доноров — более 3 лет назад. В большинстве случаев первая кроводача приходилась на возраст до 35 лет, в 50% случаев — до 25 лет. Большинство доноров сдают кровь более 2 раз в год, из них 60% — более 5 раз в год, рассматривают возможность сдавать кровь на регулярной основе (не менее 3 раз в год) и сдают кровь преимущественно в ФГБУ «НМИЦ гематологии». Таким образом, формирование приверженности донорству и самосознание донора формируются в молодом возрасте, поэтому образовательные, маркетинговые и культурные мероприятия целесообразно проводить с учетом указанной возрастной группы и ее потребностей и интересов.

У большинства опрошенных доноров есть знакомые доноры, а материальное вознаграждение не является побудительной причиной донорства — большинство респондентов продолжили бы сдавать кровь в случае отмены всех поощрений. Данные факты позволяют сделать несколько предположений относительно мотивации доноров: высокая групповая сплоченность и

открытая декларация нематериальной заинтересованности может указывать на присутствие особых личностных ценностей и смыслов в отношении донорства как сферы самореализации. В этой связи перспективным представляется исследование индивидуальных психологических факторов донорской активности, связанных с внутригрупповыми отношениями, межличностными связями (чей-то личный пример, опыт и мнение друзей и знакомых) и личностными психологическими особенностями.

В большинстве случаев родственники и друзья доноров положительно относятся к тому, что респондент является донором, а треть из них сами являются донорами. Примерно столько же друзей и родственников не поддерживают респондентов. Дополнительные исследования могут помочь определить причины неодобрения донорской активности близкими людьми и разработать мероприятия для работы с этими потенциально негативными факторами.

В представлениях респондентов донор является: ответственным, равнодушным человеком, таким же, как и большинство («не герой»), человеком, не нуждающимся в деньгах. Это может указывать на то, что мотивация донорской активности может зависеть не только от внешней оценки и поощрений, но и соответствия идентичности внутреннему образу «правильного человека» (например, когда человек совершает поступок ради самоудовлетворения, а не ради получения поощрения или похвалы извне).

подавляющему большинству доноров важно знать, что кровь была перелита больному. Это представляет интерес, поскольку это знание может являться единственным способом получения обратной связи для донора в его деятельности. Оказание помощи конкретному человеку и осознание собственной успешности в этой роли создает новую смысловую категорию и может рассматриваться как дополнительный мотив донорской активности. При отсутствии обратной связи деятельность донора является более односторонней, и повышается вероятность его ухода из донорского движения. Тем не менее сопутствующие ценности (экскурсии, льготы и т. д.) могут иметь не меньшую побудительную силу. Дополнительные исследования позволят уточнить побудительную силу различных смысловых категорий, например звания «Почетный донор», являющегося основанием для получения соответствующих льгот, и спасения человеческой жизни, а также их взаимодействия.

Половина респондентов не видит для себя причин, препятствующих донорству. Наиболее распространенные причины, препятствующие донорской активности: боязнь отказа принять кровь из-за медицинских показаний, опоздание на работу/учебу, боязнь болезненных ощущений; половина респондентов не осведомлена о влиянии донорства на организм человека. Вероятно, некоторые из этих факторов намного чаще встреча-

ются среди тех, кто не сдает кровь, и, следовательно, их вклад в качестве препятствий к донорской деятельности много выше. По этой причине целесообразно проводить образовательные мероприятия (семинары, кампании в СМИ, интернете) на тему ложных представлений о донорстве, таких как болезненность процедуры и вероятность заражения гемотрансмиссивными инфекциями.

Важным также представляется совершенствование системы сервиса в медицинских организациях: например, возможность записи онлайн на конкретные часы (отслеживание загруженности донорского отделения), чтобы исключить вероятность ожидания и опоздания на работу/учебу. Отказ принять кровь из-за медицинских показаний не должен восприниматься потенциальным донором как полная невозможность помочь донорскому движению; наоборот, в этом случае нужно рассказать о возможности принять на себя другую, не менее важную роль — привлечение новых доноров и распространение ценностей донорского движения среди своей социальной группы. Не менее важной является конкретизация действий, которые несостоявшийся донор может предпринять в дальнейшем для помощи организации.

Процедуру анализа крови можно представить донору как способ оценки общего состояния здоровья (подтверждение того, что человек здоров), а не диагностики опасного заболевания. Для большинства респондентов были важны результаты анализов, что указывает на высокий уровень личной заинтересованности доноров в мониторинге показателей состояния здоровья. В этой связи целесообразными представляются дополнительные исследования по оценке отношения регулярных доноров крови к состоянию своего здоровья.

Самое сильное расхождение в показателе «известность поощрения — желание его получать» принадлежит категориям: бесплатное питание (65,7 и 11,1% соответственно), денежное вознаграждение (74,3 и 22,6%), сувениры с тематикой донорства крови (53,4 и 21,7%). Тем не менее нельзя делать вывод, что необходимо отменять непривлекательные поощрения, поскольку даже само их наличие формирует особый тип отношения с организацией, например, привлекательность сувениров может падать после того, как они уже получены, но для первичных доноров они могут являться значимым звеном в формировании симпатии к донорской организации.

Большинство доноров в случае отмены поощрений готово продолжать сдавать кровь, но отмена вознаграждений может привести к нарушению множества неочевидных факторов формирования устойчивой и эффективной системы донорства. Например, часть мероприятий и поощрений не только приносит пользу донору, но и выполняет функцию рекламы, участвуя в формировании лояльности к программе добровольного донорства. Даже если при отмене указанных

мероприятий не пострадает мотивация конкретного человека, то отношения с потенциальными донорами могут быть нарушены, поскольку мотивация с течением времени может изменяться. Поэтому, несмотря на то, что только 2% вошедших в исследование доноров сообщили, что откажутся сдавать кровь при отмене поощрений, возможные потери донорской активности могут быть много больше за счет нарушения функционирования сопутствующих факторов (привлекательность для будущих доноров).

Почти 80% доноров положительно относятся к выдаче компенсации в денежном эквиваленте — это не противоречит тому, что для 95% доноров денежная компенсация не является побудительной причиной сдачи крови. Каждый мотив имеет свою побудительную силу [5]; отдельно взятый, он может не обладать достаточной силой, но может быть сопутствующим. Стоит уточнить в дополнительном исследовании с использованием полуструктурированного интервью, что именно означает для респондентов выражение «компенсация в денежном эквиваленте» и как они понимают ее получение (как заработанные деньги, как возможность купить еду, чтобы восстановить силы, как компенсацию затрат на проезд и т. д.).

В этой связи примечательны ответы на вопрос об отношении к «вознаграждению»: 33,9% не уверены в своем отношении, 37,5% относятся положительно, 28,3% — отрицательно, что, вероятно, указывает на неоднозначность понятия «вознаграждение» и его понимание донорами. Больше половины доноров считают, что большинство доноров сдает кровь ради вознаграждения; по их мнению, при отмене всех форм поощрений число доноров уменьшится (но при этом сами респонденты будут продолжать сдавать кровь). Такие данные могут указывать на распространенность среди некоторой части доноров акцентированных личностных особенностей, в частности, нарциссического типа, что требует проведения дополнительных исследований.

Большинство доноров, вошедших в данное исследование, не принимали участие в тематических мероприятиях ФГБУ «НМИЦ гематологии», но высказали заинтересованность в них. Наиболее интересными мероприятиями, по мнению доноров, могут быть: экскурсии по отделению заготовки крови, концерты в поддержку донорства, праздничные мероприятия, тренинги и семинары для доноров, информационные лекции о донорстве. Оценивая эти данные, можно сказать о низкой вовлеченности доноров в проводимые мероприятия, что, скорее всего, связано с неучтенными особенностями организации этих мероприятий и неэффективности существующих каналов информирования доноров.

Наиболее популярными источниками информации о донорстве являются интернет, рекламные щиты и растяжки, акции по месту работы и учебы. Треть доноров не встречала материалы по донорству крови

за последний месяц, что требует дополнительного исследования их как группы, чтобы разработать целенаправленные и эффективные каналы информирования. Большинство доноров осведомлено о проблемах нехватки донорской крови, что говорит об эффективности проводимых в случае нехватки донорской крови информационных мероприятий; возможно, эту модель можно использовать для распространения другой информации, связанной с донорством.

Подавляющее большинство доноров хочет получать актуальную информацию о потребности в крови конкретных групп; как уже было указано ранее, это делает их помощь более конкретной, персонализированной (помощь конкретному человеку и потребность в доноре как носителе конкретного компонента крови). Наиболее распространенные, по мнению респондентов, причины развития программы добровольного донорства: привлечение социально активных граждан, желающих помогать другим, и обеспечение вирусной безопасности трансфузий, что, вероятно, указывает на приверженность большинства респондентов к определенным ценностям.

Сравнение результатов, полученных при анкетировании доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии», с данными исследования добровольного донорства в ЦФО «ИНСОМАР» [14] не выявило существенных различий в медиане возраста доноров (НМИЦ гематологии 28—29 лет, ЦФО 22—25 лет), мотивации и образе донора, за исключением финансовой составляющей мотивации. Так, по данным «ИНСОМАР», большинство активных доноров ЦФО считает необходимым условием вознаграждение и только 50% из них продолжают регулярно сдавать кровь в случае его отмены против 70% доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии», готовых продолжать сдавать кровь в случае отмены всех вознаграждений. Звание «Почетный донор» считают привлекательным лишь 40% доноров ЦФО, что меньше в сравнении с донорами НМИЦ гематологии (60%). При этом важно отметить, что 102 (70%) из 147 доноров, награжденных званием «Почетный донор» в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2014 г., продолжают сдавать кровь и ее компоненты на момент проведения исследования. Учитывая, что полученное звание не нужно подтверждать продолжением донорской активности, можно предположить, что ценность звания «Почетный донор» в большей степени определяется не материальным поощрением, а признанием значимости донорства крови со стороны общества. Полученные различия, вероятно, указывают на значительный вклад в принятие донорами решений не только экономических и социальных факторов, но и политики в области привлечения доноров каждой конкретной медицинской организации.

## Заключение

Таким образом, в данной работе был составлен портрет современного донора ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Дана социально-демографическая характеристика, описаны некоторые психологические особенности доноров крови. Проведение исследований на стыке клинической медицины, психологии, маркетинга, политики общественного здравоохранения позволит прояснить возможные механизмы формирования и поддержания мотивации доноров, выявить перспективы развития донорства в России с учетом влияния экономических и социальных факторов в разных регионах. В данной работе рассмотрены сильные стороны и недостатки, а также направления дальнейших исследований по совершенствованию организации службы крови и донорства. По мнению авторов, существует несколько актуальных методов привлечения потенциальных доноров и совершенствования службы донорства, в частности изменение структуры и содержания образовательных мероприятий, проводимых центром, направленная информационно-просветительская работа с родственниками и ближайшим окружением доноров, активное использование возможностей компьютерных технологий и интернета как в сфере организации работы центра, так и в сфере информационных и маркетинговых программ для потенциальных доноров.

### Сведения об авторах

Гапонова Татьяна Владимировна (Gaponova T. V.), к. м. н., заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по трансфузиологии, gaponova.tatj@yandex.ru

Хрущев Сергей Олегович (Khrushchev S. O.), медицинский психолог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, khrushchevsergei@gmail.com

Выборных Дмитрий Эдуардович (Vybornykh D. E.), д. м. н., заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови, врач-психиатр ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, dvyb@yandex.ru

Фирсова Елена Олеговна (Firsova E. O.), ведущий специалист группы развития донорства отделения заготовки крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, rautinka-a@mail.ru

Булгаков Артур Викторович (Bulgakov A. V.), заведующий отделением заготовки крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, bulgakovaw@mail.ru

Ахремцова Александра Андреевна (Akhremtsova A. A.), ведущий специалист по развитию донорства, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, donorhrc@yandex.ru

Гемджян Эдуард Георгиевич (Gemdzhyan E. G.), ст. н. с. информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, eduardwork@gmail.com

**Савченко Валерий Григорьевич** (Savchenko V. G.), академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, director@blood.ru

### Литература

1. Гармаева ТЦ, Куликов СМ. Доноры и реципиенты компонентов крови как сцепленные объекты изучения в эпидемиологических популяционных исследованиях. *Терапевтический архив*. 2015;87:134–8.
2. Гармаева ТЦ, Зайцев ДА, Русинов МА, Коновалова АА, Куликов СМ. Современные методы формирования донорских когорт (по данным зарубежных литературных источников) // В сборнике материалов V Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии». Москва; 2015;7–12.
12. Потапнев МП, Карпенко ФН, Никанчик ТА, Переход ЗВ, Клестова ТВ, Красько ОВ. Социально-демографическая характеристика доноров цельной крови и ее компонентов в Республике Беларусь. *Гематология и трансфузиология*. 2014;2:33–9.
14. ИНСОМАР. Проект «Молодежь и добровольное донорство крови в ЦФО». [http://www.insomar.ru/obschestvo/obschestvo\\_29.html](http://www.insomar.ru/obschestvo/obschestvo_29.html)

Остальные источники см. в References.

### References

1. Garmayeva TT, Kulikov SM. Donors and recipients of blood components as linked objects of study in epidemiological population studies. *Therapeutic Archive*. 2015;87:134–8. (In Russian)
2. Garmayeva TT, Zaitsev DA, Rusinov MA, Konovalova AA, Kulikov SM. Modern methods of forming donor cohorts (according to foreign literary sources) // In: Materials of the V All-Russian Scientific and Practical Conference “Modern Aspects of Hematology and Hepatology”. Moscow. 2015;7–12. (In Russian)
3. Carter MC, Wilson J, Redpath GS, Hayes P, Mitchell C. Donor recruitment in the 21st century: Challenges and lessons learned in the first decade. *Transfus Apher Sci*. 2011;45:31–43. DOI:10.1016/j.transci.2011.06.001

4. Ownby HE, Kong F, Watanabe K, Tu Y, Nass CC. Analysis of donor return behaviour. *Retrovirus epidemiology donor study*. *Transfusion*. 1999;39:1128–35.
5. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Zuck T, McCombs S, Bethel J et al. Motivations to donate blood: demographic comparisons. *Transfusion*. 2002;42:216–25.
6. Nilsson Sojka B, Sojka P. The blood-donation experience: perceived physical, psychological and social impact of blood donation on the donor. *Vox Sang*. 2003;84:120–8.
7. Custer B, Johnson ES, Sullivan SD, Hazlet TK, Ramsey SD, Hirschler NV et al. Quantifying losses to the donated blood supply due to donor deferral and misscollection. *Transfusion*. 2004;44:1417–26.
8. Hupfer ME. Helping me, helping you: self-referencing and gender roles in donor advertising. *Transfusion*. 2006;46:996–1005.
9. Wittcock N, Hustinx L, Bracke P, Buffel V. Who donates? Cross-country and periodical variation in blood donor demographics in Europe between 1994 and 2014. *Transfusion*. 2017;57:2619–28. DOI:10.1111/trf.14272
10. Gillespie TW, Hillyer CD. Blood donors and factors impacting the blood donation decision. *Transfus Med Rev*. 2002;16:115–30.
11. Gillespie T. The ‘crisis’ of blood donation ... science. *Transfusion*. 2005;45:128–9.
12. Potapnev MP, Karpenko FN, Nikanchik TA, Transition ZV, Klestova TV, Krasko OV. Socio-demographic characteristics of whole blood donors and its components in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2014;2:33–9. (In Russian)
13. Bednall TC, Bove LL. Donating blood: a meta-analytic review of self-reported motivators and deterrents. *Transfus Med Rev*. 2011;25:317–34. DOI:10.1016/j.tmr.2011.04.005
14. INSOMAR. The project “Youth and voluntary blood donation in the CFD”. [http://www.insomar.ru/obschestvo/obschestvo\\_29.html](http://www.insomar.ru/obschestvo/obschestvo_29.html). (In Russian)

# РАЗРАБОТКА ПОРЯДКА АТТЕСТАЦИИ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ МЕТОДОМ ПЕПТИДНОГО КАРТИРОВАНИЯ

The development of industry standard sample qualification procedure of recombinant activated blood clotting factor VII for proving of identity by peptide mapping method

Шведова Е. В.<sup>1</sup>, Устинникова О. Б.<sup>1</sup>, Рунова О. Б.<sup>1</sup>, Волкова Р. А.<sup>1</sup>, Бондарев В. П.<sup>1</sup>, Смолов М. А.<sup>2</sup>, Шукуров Р. Р.<sup>2</sup>, Вишневецкий А. Ю.<sup>2</sup>

Shvedova E. V.<sup>1</sup>, Ustinnikova O. B.<sup>1</sup>, Rounova O. B.<sup>1</sup>, Volkova R. A.<sup>1</sup>, Bondarev V. P.<sup>1</sup>, Smolov M. A.<sup>2</sup>, Shukurov R. R.<sup>2</sup>, Vishnevskiy A. Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup> ООО «Международный биотехнологический центр „Генериум“», Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, Российская Федерация

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation  
<sup>2</sup> International Biotechnology Center «Generium», Vladimirskaya oblast, Petushinskiy district, Volginskiy settlement, Russian Federation

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Использование европейского стандартного образца с подтвержденной структурой CRS Human coagulation factor в качестве образца сравнения позволяет подтвердить подлинность первичной структуры вновь производимой серии рекомбинантного белка. Ввиду высокой коммерческой стоимости европейского образца, а также с целью обеспечения независимости отечественного продукта от зарубежного референсного образца производители традиционно используют производственный стандартный образец (СО). Нормативные требования к порядку аттестации СО и полноте его характеристики отсутствуют.

**Материалы и методы.** В качестве кандидата в СО была выбрана серия препарата рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII (rFVIIa) (Эптакога альфа) «Коагил VII». В ходе анализа применена схема оптимизированного протеолиза с предварительным дегликозилированием молекулы. В качестве референсной аминокислотной последовательности использована последовательность рекомбинантного фактора свертывания VII (rFVII), приведенная в монографии 01/2015:2534 Европейской Фармако-

## ABSTRACT

**Introduction.** The use of European reference standard with the known structure (CRS Human coagulation factor) as a reference allows to confirm identity of the primary structure of new batches of the recombinant protein. Manufacturers normally use an industry standard sample due to the high cost of the European reference standard and to make sure that national samples are independent from the international reference standards. Regulatory requirements for the qualification procedure of an industry standard sample are absent.

**Materials and methods.** Batch of recombinant activated clotting factor VII (rFVIIa) (Eptacog alpha) («Koagil») was selected as a candidate material. The method of strong hydrolysis with the initial deglycosylation of the molecule was used. Amino acid sequence of rFVIIa, described in the monograph 01/2015:2534 of European Pharmacopoeia (Ed. 9.0) was used as a reference. Peptide mapping and mass-spectrometric assay were used in the study.

**Results.** Qualification procedure of industry standard sample of rFVIIa was developed. The standard sample was used for the proof of identity of rFVIIa by RP-HPLC peptide mapping. Qualification procedure of an industry standard

пеи (издание 9.0). Исследование проводилось с применением методов пептидного картирования и масс-спектрометрического анализа.

**Результаты.** Разработан порядок аттестации производственного СО rFVIIa. Образец предназначен для подтверждения подлинности rFVIIa методом пептидного картирования с последующим детектированием результатов методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Представленный порядок аттестации производственного СО rFVIIa позволяет получить полностью охарактеризованный образец сравнения с подтвержденной первичной структурой. Применение данного СО гарантирует достоверную оценку подлинности методом пептидного картирования вновь производимого rFVIIa, как при наличии европейского образца CRS, так и при его отсутствии.

**Заключение.** Исследование позволило подтвердить аминокислотную последовательность тяжелой и легкой цепей rFVIIa. Для кандидата в СО, в сравнении с образцом CRS и оригинальным препаратом «НовоСэвен», получена характерная пептидная карта и обоснован выбор опорных пиков.

**Ключевые слова:** Эптаког альфа; rFVIIa; порядок аттестации; подлинность; пептидное картирование; масс-спектрометрический анализ; реперные пики

**Для цитирования:** Шведова Е. В., Устинникова О. Б., Рунова О. Б., Волкова Р. А., Бондарев В. П., Смолов М. А., Шукуров Р. Р., Вишнеvский А. Ю. Разработка порядка аттестации стандартного образца рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII для подтверждения подлинности методом пептидного картирования, включающего масс-спектрометрическое исследование первичной структуры. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 334–342  
doi: 10.25837/HAT.2019.68.74.002

**Для корреспонденции:** Шведова Евгения Владимировна, эксперт лаборатории биохимии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения России, 127051, г. Москва, Российская Федерация.  
Электронная почта: novikovaev@expmed.ru

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы Смолов М. А., Шукуров Р. Р., Вишнеvский А. Ю. являются сотрудниками ООО «Международный биотехнологический центр „Генериум“».

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 24.12.2018

sample of rFVIIa allows to obtain fully characterized reference sample with the established structure. The use of this standard sample guarantees accurate assessment of the identification by peptide mapping of the new batches of rFVIIa with or without European reference standard.

**Conclusion.** Peptide mapping and mass-spectrometric assay allows us to confirm amino acid sequence of light and heavy chains of rFVIIa with 100 % coverage. The peptide map was established for the candidate material in comparison with the original drug NovoSeven and the selection of characteristic peaks was justified. These peaks were characterized by stability and symmetry factors. Amino acid sequence of peptides corresponding to the reference peaks and their primary localization in the molecule were established by the use of tandem mass-spectrometry.

**Keywords:** Eptacog alfa; rFVIIa; qualification procedure; proof of identity; RP-HPLC peptide mapping; mass-spectrometric assay; characteristic peaks

**For citation:** Shvedova E. V., Ustinnikova O. B., Rounova O. B., Volkova R. A., Bondarev V. P., Smolov M. A., Shukurov R. R., Vishnevskiy A. Yu. The development of industry standard sample qualification procedure of recombinant activated blood clotting factor VII for the proving of identity by peptide mapping method, including mass-spectrometric determination of the primary structure. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2018; 63(4): 334–342 (in Russian).  
doi: 10.25837/HAT.2019.68.74.002

**For correspondence:** Shvedova E. V., expert of laboratory of biochemistry, Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow, 127051, Russian Federation.

**Information about authors:**

Shvedova E. V.; <https://orcid.org/0000-0002-9229-3677>  
Ustinnikova O. B.; <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>  
Rounova O. B.; <https://orcid.org/0000-0003-0729-530X>  
Volkova R. A.; <https://orcid.org/0000-0001-8698-2890>  
Bondarev V. P.; <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>  
Smolov M. A.; <https://orcid.org/0000-0003-2935-7655>  
Shukurov R. R.; <https://orcid.org/0000-0002-6532-7835>  
Vishnevskiy A. Yu.; <https://orcid.org/0000-0002-7865-9361>

**Financial disclosure.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors Smolov M. A., Shukurov R. R., Vishnevskiy A. Yu. are the employees of the International Biotechnology Center «Generium».

Received 16 May 2018

Accepted 24 Dec 2018

## Введение

Рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII (rFVIIa) (международное непатентованное название – Эптаког альфа [активированный])

представляет собой сложный двухцепочечный гликозилированный белок с молекулярной массой около 50 кДа, получаемый с помощью технологии рекомби-

нантной ДНК и обладающий коагуляционной активностью фактора свертывания крови VII, выделяемого из плазмы крови человека [1]. В фармакологических дозах Эптаког альфа без участия тканевого фактора переводит фактор свертывания крови X в активную форму Xa на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что в свою очередь инициирует механизм образования тромбина из протромбина. Таким образом, фармакодинамический эффект Эптакога альфа заключается в усиленном местном образовании фактора свертывания крови Xa с последующим ускорением каскада ферментативных реакций свертывающей системы крови [2].

Кальцийзависимая активация рекомбинантного белка происходит в результате внутримолекулярного расщепления связи Arg 152 и Ile 153 с образованием легкой (около 20 кД) и тяжелой (около 30 кД) цепей, соединенных дисульфидной связью, и осуществляется после всех стадий выделения и очистки целевого белка от компонентов, присутствующих в составе культуральной жидкости.

Аминокислотная последовательность и посттрансляционные модификации Эптакога альфа известны и подробно изложены в Европейской Фармакопее (ЕФ) [1].

Согласно современным международным и отечественным регуляторным требованиям, основным критерием эффективности и безопасности лекарственного средства, полученного с применением технологии рекомбинантной ДНК, является подтверждение подлинности очищенного белка, основанное на изучении биологической активности и структуры белковой молекулы в сравнении со стандартным образцом [3,4,5].

Классическим методом подтверждения первичной структуры белка является пептидное картирование, подразумевающее анализ продуктов ферментативного гидролиза с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Метод предполагает использование стандартного образца сравнения при оценке качества каждой вновь производимой серии субстанции. Данный подход позволяет подтвердить первичную последовательность белка, обнаружить наличие изменений в структуре, оценить устойчивость технологического процесса и генетическую стабильность [6]. Условием соответствия анализируемого белка заявленной структуре является принципиальное совпадение пептидных карт испытуемого и стандартного образцов (СО), а также наличие на хроматограммах испытуемого и стандартного образцов опорных (характеристических) пиков, совпадающих по времени удерживания. Согласно ЕФ физико-химические показатели качества rFVIIa, подтверждающие подлинность рекомбинантного белка, оценивают в сравнении с европейским образцом CRS Human coagulation factor (rDNA) [1]. Отечественный СО для оценки подлинности препаратов rFVIIa методом пептидного картирования отсутствует.

Поскольку коммерческая стоимость образца CRS достаточно высока, а зависимость отечественного продукта от зарубежного референсного образца нежелательна, производители традиционно используют производственный стандартный образец для проведения рутинного анализа подтверждения подлинности очередной серии рекомбинантного белка, в том числе методом пептидного картирования. В качестве производственного стандартного образца, как правило, используют серию субстанции или готового лекарственного препарата (при отсутствии в его составе мешающих веществ).

В настоящее время нормативные международные и отечественные документы содержат общие требования к процедуре аттестации СО и не отражают специфику биологических лекарственных средств, которая требует индивидуального подхода, зависящего от природы биологического объекта, в том числе порядок аттестации СО для оценки подлинности рекомбинантных белков [7-13].

**Цель работы** – стандартизация метода пептидного картирования, применяемого для подтверждения подлинности rFVIIa, состоящая в разработке порядка аттестации производственного СО, с учетом структурных особенностей данного белка, и установлению аттестованной характеристики СО в конкретных методических условиях.

## Материалы и методы

- метод пептидного картирования с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ): хроматограф Nexera X2 с детектором SPD M-30A (Shimadzu) и масс-детектором 6500 iFunnel QTOF LC/MS (Agilent Technologies);

- метод оптимизированного протеолиза: испытуемый образец в количестве 500 мкг помещают в устройство для ультрафильтрации, добавляют денатурирующий буфер (8М мочевины, 4мМ ЭДТА, 0.36М Трис-HCl, 8.6рН) и проводят ультрафильтрацию в течение 10 минут. Процедуру повторяют трижды. По окончании объем доводят до 0,5 мл. Затем к образцу добавляют 5 мкл 1 М раствора дитиотреита и инкубируют при 50 °С в течение 1 ч. После этого охлаждают пробирку до комнатной температуры и вносят 5 мкл 2,5 М раствора йодуксусной кислоты, перемешивают и оставляют при комнатной температуре в темноте на 1 ч. Полученный раствор помещают в ультрафильтрационную пробирку, прибавляют 50 мМ бикарбонат аммония до метки и центрифугируют при 13400 об/мин в течение 10 мин. Процедуру повторяют четыре раза. После окончания центрифугирования супернатант переносят в пробирку вместимостью до 1,5 мл, доводят его объем 50 мМ бикарбонатом аммония до 500 мкл и добавляют 10 ед пептид-N-гликозидазы F в 5 мкл воды. Инкубируют при 37 °С в течение

16 ч. Затем к раствору добавляют 5 мкл раствора высокоочищенного трипсина. Инкубируют смесь при 38 °С в течение 6 ч. Реакцию останавливают добавлением 2 мкл трифторуксусной кислоты;

- колонка Acquity UPLC peptide BEH C18, 130 Å, 2,1 × 100 мм, 1,7 мкм, кат. № 02513608316819 (Waters);

- программное обеспечение MassHunterQualitativeAnalysis в. В.07.00 SP2 с модулем BioConfirm В.08.00 (Agilent Technologies);

- исследуемый образец – кандидат в СО: препарат «Коагил-VII» производства АО «Генериум», Россия, серия 050614, дозировка 1,2 мг;

- стандартный образец EDQM Human coagulation factor VIIa (rDNA) CRS (1,37 мг/0,8 мл), Y0001663;

- препарат РФСК VIIa «НовоСэвен» производства компании «Ново Нордиск А/С», Дания, серия DU60473, дозировка 1 мг;

- трипсин бычий производства Sigma-Aldrich, кат. № T1426, серия SLB F1700V;

- трипсин бычий высокоочищенный производства Promega, кат. № V511A, серия 0000143194.

## Результаты

В результате исследования была достоверно подтверждена полная аминокислотная последовательность rFVIIa (рис. 1). Таким образом, была показана пригодность выбранной схемы оптимизированного протеолиза с применением высокоочищенного трипсина

для полного подтверждения аминокислотной последовательности кандидата в СО.

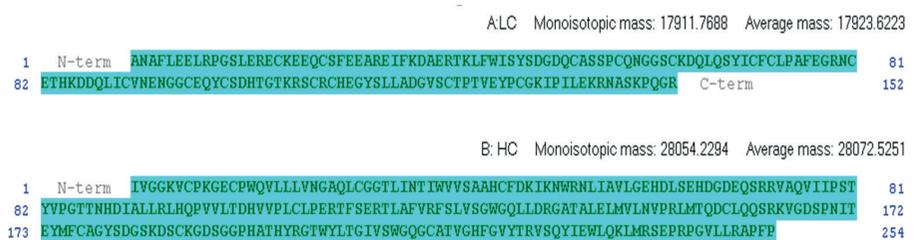
Для установления аттестованной характеристики были проведены испытания образцов — CRS, испытуемого (кандидата в СО) и препарата НовоСэвен (в трех повторениях каждый) (рис. 2) методом, описанным в ЕФ [1].

Как следует из рис. 2, пептидные карты всех образцов имеют сходные профили, совпадают по основным пикам и не имеют принципиальных расхождений в части минорных пиков.

На всех хроматограммах можно выделить три отдельные области: до 20 мин, 20–27,5 мин и больше 27,5 мин. Первая и третья области содержат хорошо разрешенные пики, в то время как в средней части наблюдается их сильное перекрытие. При хромато-масс-спектрометрическом изучении состава пептидных гидролизатов (рис. 3) было установлено, что в области от 27,5 мин все основные пики соответствуют пептидным конъюгатам, содержащим внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи. То есть для данных пиков невозможно установить соответствие отдельным пептидным фрагментам, образованным в результате расщепления молекул rFVIIa трипсином. Кроме того, наблюдаемые в этой области пептидные конъюгаты демонстрируют более широкие пики по сравнению с областью до 20 мин. Поэтому далее в качестве потенциальных опорных рассматривались пики в интервале с 10 до 20 мин, как наиболее разрешенной

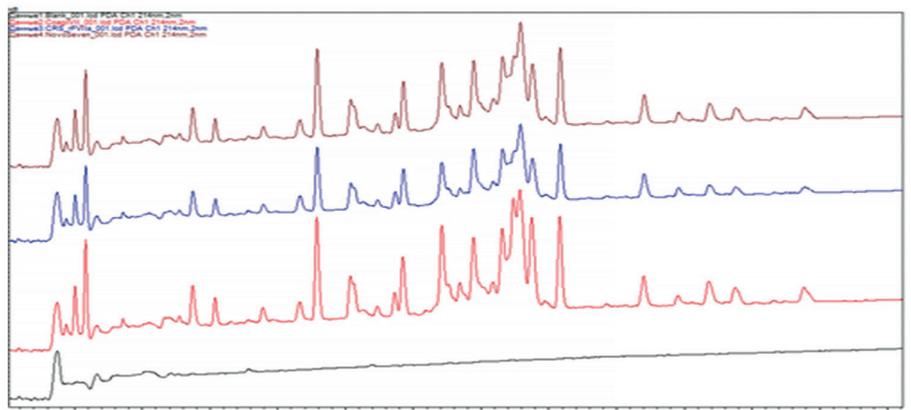
**Рисунок 1.** Карта аминокислотной последовательности испытуемого образца. Подтвержденные участки выделены зеленым цветом. Заливкой обозначены области, охарактеризованные дополнительно тандемными масс-спектрами. LC — легкая цепь; HC — тяжелая цепь.

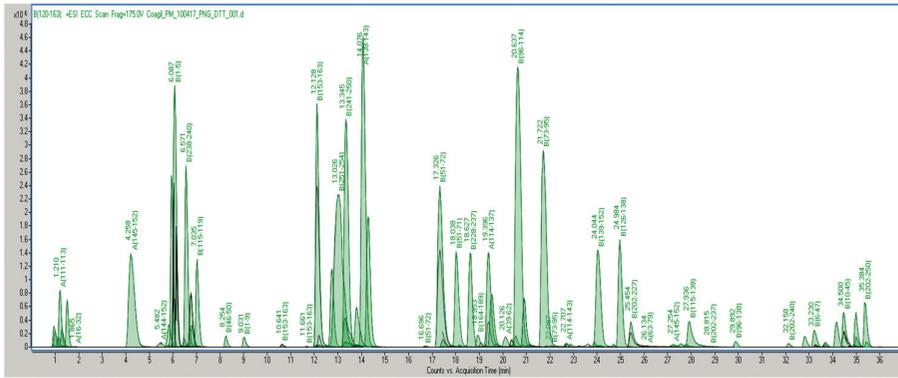
**Figure 1.** Map of the amino acid sequence of the candidate material sample. Confirmed areas are highlighted in green. The areas characterized by additional tandem mass-spectrometric assay are indicated by the fill. LC — light chain; HC — heavy chain.



**Рисунок 2.** Типичная сводная хроматограмма пептидного картирования. Черная линия — плацебо, красная линия — испытуемый образец (кандидат в СО), синяя линия — образец CRS rFVIIa, коричневая линия — «НовоСэвен».

**Figure 2.** Summary of the typical chromatogram of peptide mapping. The black line is placebo; the red line is Candidate material (test sample), blue line — sample standard CRS rFVIIa, brown line — NovoSeven.





**Рисунок 3.** Хроматограмма выделенных токов компонентных ионов испытуемого образца, идентифицированных в порядке принадлежности пептидным фрагментам rFVIIa.

**Figure 3.** Chromatogram of isolated currents of component ions of the candidate material (test sample) identified in the order of belonging to peptide fragments of rFVIIa.

области пептидной карты. В качестве наиболее интенсивных были выбраны пики с временами удерживания около 10; 10,4; 14,3; 15,1; 19 мин. В результате трех экспериментов, проводимых в условиях воспроизводимости [ГОСТ Р ИСО 5725], для указанных пиков был проведен анализ следующих хроматографических параметров [6, 15, 16]:

- стабильность удерживания пика по времени выхода (RSD не более 2 %);
- стабильность удерживания пика по площади (RSD не более 2 %);
- фактор симметрии пика (не более 1,5) (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных следует, что установленным критериям соответствовали три наиболее стабильных пика с временами удерживания 14,3, 15,1 и 19 мин.

Представленные на рис. 4 и 5 данные показывают, как соотносятся между собой хроматограммы ультрафиолетового (УФ) поглощения и выделенные токи ком-

понентных ионов продуктов расщепления трипсином кандидата в СО. Видно, что каждый из трех отобранных пиков соответствует либо простому пептиду, либо их смеси, т. е. имеет известный и определяемый состав. Также среди этих пептидов отсутствуют пропущенные сайты протеолиза, что говорит о полноте и специфичности расщепления. Кроме того, выбранные пики соответствуют пептидам, содержащим участки последовательностей для обеих цепей белка.

Три пика (около 14,3, 15,1 и 19 мин) на хроматограмме гидролизата кандидата в СО соответствуют всем обозначенным требованиям. При этом пик около 19 мин обладает наибольшей интенсивностью и может рассматриваться в качестве основного пика, охарактеризованного по абсолютному времени удерживания.

Хроматограммы, полученные в результате шести экспериментов по пептидному картированию кандидата в СО, проведенные в условиях воспроизводи-

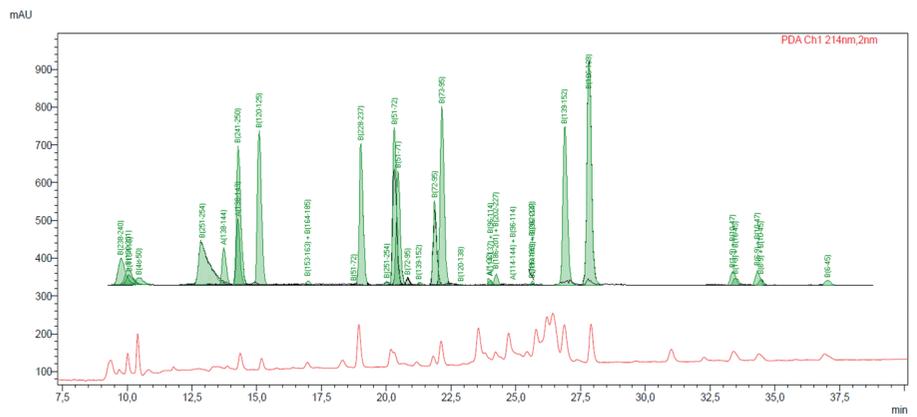
**Таблица 1.** Оценка стабильности предполагаемых опорных пиков  
**Table 1.** Evaluation of stability of probable reference peaks

Критерий (среднее значение при n = 3) Criterion (mean value at n = 3)	Образец CRS CRS standard					Образец кандидат в СО Candidate material				
	Время удерживания пика, мин The retention time of the peak, min									
	10	10,4	14,3	15,1	19	10	10,4	14,3	15,1	19
<b>RSD по времени, %</b> RSD at the time, %	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
<b>RSD по площади, %</b> RSD by area, %	3,1	5,2	2,1	1,3	1,3	1,1	3,8	1,8	0,6	0,7
<b>Фактор симметрии</b> Symmetry factor	1,55	1,06	1,1	1,06	1,4	1,9	1,06	1,19	1,06	1,1
<b>Соответствует, да/нет</b> Answer, yes/no	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes	Да Yes

RSD — относительное стандартное отклонение.  
RSD — relative standard deviation.

**Рисунок 4.** Хроматограмма выделенных токов компонентных ионов испытуемого препарата, идентифицированных в порядке принадлежности пептидным фрагментам rFVIIa после обработки трипсином. Одновременно наложена хроматограмма УФ-поглощения.

**Figure 4.** Chromatogram of selected currents of the component ions of Candidate material (test sample) identified in order of belonging to peptide fragments of rFVIIa after treatment with trypsin. At the same time imposed chromatogram of UV-absorption.



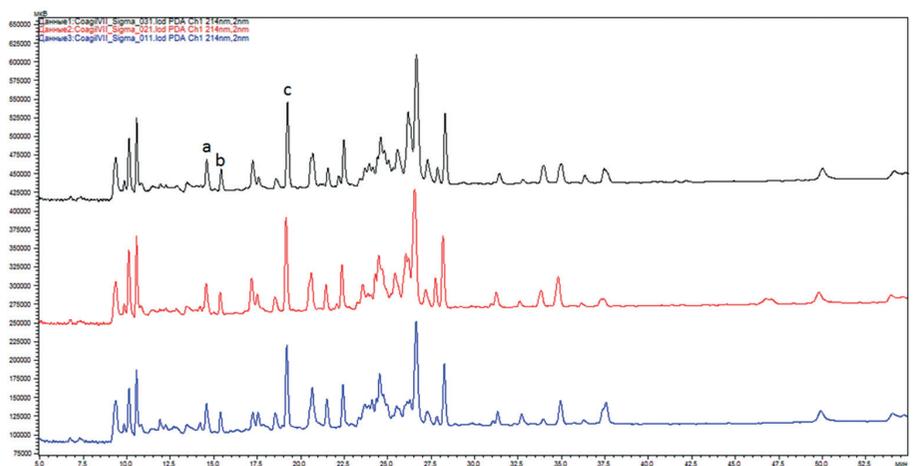
**Рисунок 5.** Типичные данные структурного анализа.

**Figure 5.** Typical structural analysis data.

Время удерж., мин	Положение	Модифицированные участки	Мол. Да	Разница масс. тесд. и изм. масс. ppm	Площадь пика	Площадь пика, %	Аминокислотная последовательность	Пропущенные сайты протеолиза
9,67	B(238-240)		418,24	2,1	1666961	2,6%	LMR	0
9,69	B(190-201)		1253,56	1,8	1086540	1,7%	GDGGPPHATHYR	0
10,02	B(115-119)		638,30	-0,2	590111	0,9%	TFSEK	0
10,40	B(48-50)		474,23	1,5	441209	0,7%	NWR	0
10,16	B(46-50)		715,41	0,3	15068	0,0%	KNWR	1
12,96	B(251-254)		430,22	-0,5	4080642	6,4%	APFP	0
13,79	A(138-144)		867,55	0,8	1379090	2,2%	IPLEKR	1
14,32	A(138-143)		711,45	0,6	2152062	3,4%	IPLEK	1
14,34	B(241-250)		1122,65	1,6	5214442	8,2%	PRPPVLLR	0
15,14	B(120-125)		705,42	0,6	5198331	8,2%	TIAFVR	0
17,02	B(153-163) + B(164-185)	A2F(B170); Cysteine disulfide bond(B158-B177)	6038,46	-0,7	152312	0,2%	LMTQDCLQQR + KVGDSPNITEYMFCAAGYSDGSK	0 + 1
18,80	B(51-72)		2489,19	0,4	43323	0,1%	NLIAVLGEHDLSEHDGDEQSR	1
19,06	B(228-237)		1292,68	1,7	4767214	7,5%	VSQVIEVLQK	0
20,05	B(251-254)		430,22	-8,6	136978	0,2%	APFP	0
20,35	B(51-72)		2489,19	1,5	5449278	8,6%	NLIAVLGEHDLSEHDGDEQSR	1
20,49	B(51-71)		2333,09	1,0	3950300	6,2%	NLIAVLGEHDLSEHDGDEQSR	0
20,86	B(72-95)		2633,46	-0,4	216564	0,3%	RVAQVHPSTYVPGTTHDIALLR	1
21,29	B(139-152)	1*Oxidation (M)(+15.994915)B146	1498,82	-0,8	104766	0,2%	GATEALEMLVNLVPR	0
21,90	B(72-95)		2633,47	0,6	2757991	4,3%	RVAQVHPSTYVPGTTHDIALLR	1
22,18	B(73-95)		2477,37	1,1	6235618	9,8%	VAQVHPSTYVPGTTHDIALLR	0
22,91	B(120-138)		2164,17	-4,8	34071	0,1%	TIAFVRFSLVSGWQLLDR	1
23,99	A(1-32)	Gamma-carboxylation(A16); Gamma-carboxylation(A16); Cysteine disulfide bond(A114-A127); Cysteine disulfide bond(A135-B110)	4180,69	0,2	391512	0,6%	ANAFLEELRPGSLRERCKEQCSFEAREIFK	3
24,05	A(114-137) + B(96-114)		4688,26	0,7	192489	0,3%	CHEGYSLLADGVSCPTVEYPCGK + LHQPVLVDHVVPLD + 0	0
24,25	B(186-201) + B(202-227)	Cysteine disulfide bond(B188-B216)	4500,05	-0,3	364845	0,6%	DCKGDSGGPHATHYR + GTWYLTGIVSWGQCATVGH1 + 0	0
24,90	A(114-144) + B(96-114)	Cysteine disulfide bond(A114-A127); Cysteine disulfide bond(A135-B110)	5537,81	1,7	23069	0,0%	CHEGYSLLADGVSCPTVEYPCGKIPLEK + LHQPVLVD2 + 0	0
25,64	B(186-189) + B(202-227)	Cysteine disulfide bond(B188-B216)	3264,50	-2,7	51543	0,1%	DCK + GTWYLTGIVSWGQCATVGHFVYTR	0 + 0
25,65	A(114-143) + B(96-114)	Cysteine disulfide bond(A114-A127); Cysteine disulfide bond(A135-B110)	5381,69	-1,3	105517	0,2%	CHEGYSLLADGVSCPTVEYPCGKIPLEK + LHQPVLVDH1 + 0	0
26,90	B(139-152)		1482,82	0,9	6174660	9,7%	GATEALEMLVNLVPR	0
27,82	B(126-138)		1476,77	-0,6	8708507	13,7%	FSLVSGWQQLDR	0
33,35	B(1-9) + B(10-47)	Cysteine disulfide bond(B7-B12); Cysteine disulfide bond(B26-B42)	4991,60	-0,5	645899	1,0%	IVGGKVCPK + GCEPWQVLLVNGALCGGLTNTIWWV1 + 1	0
33,47	B(1-9) + B(10-45)	Cysteine disulfide bond(B7-B12); Cysteine disulfide bond(B26-B42)	4750,42	-0,7	317468	0,5%	IVGGKVCPK + GCEPWQVLLVNGALCGGLTNTIWWV1 + 0	0
34,29	B(6-9) + B(10-47)	Cysteine disulfide bond(B7-B12); Cysteine disulfide bond(B26-B42)	4537,32	0,3	577495	0,9%	VCPK + GCEPWQVLLVNGALCGGLTNTIWWV5AAHC + 0 + 1	0
34,44	B(6-9) + B(10-45)	Cysteine disulfide bond(B7-B12); Cysteine disulfide bond(B26-B42)	4296,13	-1,3	237140	0,4%	VCPK + GCEPWQVLLVNGALCGGLTNTIWWV5AAHC + 0 + 0	0
37,00	B(6-45)	Cysteine disulfide bond(B7-B12)	4278,12	-0,3	280130	0,4%	VCPKGCEPWQVLLVNGALCGGLTNTIWWV5AAHCF1	1

**Рисунок 6.** Хроматографические профили. Характерные пептидные пики — a, b и c — приведены на верхней хроматограмме.

**Figure 6.** Chromatographic profiles. Characteristic peptide peaks — a, b and c — are shown on the upper chromatogram.



**Таблица 2.** Диапазоны абсолютного и относительного времен удерживания опорных пиков

**Table 2.** Ranges of absolute and relative retention times of reference peaks

Пик Peak	Диапазон абсолютного времени удерживания, мин The range of absolute retention time, min	Диапазон относительного времени удерживания, мин The range of relative retention time, min
a	14,4–15,5	0,68–0,75
b	15,7–16,7	0,73–0,82
c	19,15–22,8	–

сти, имели одинаковый профиль, а соответствующие времена удерживания опорных пиков совпадали между собой (рис. 6). На основании этих данных были рассчитаны диапазоны абсолютного и относительного времен удерживания опорных пиков, как среднее арифметическое (при  $n = 6$ )  $\pm 2$  СКО (табл. 2).

Видно, что наблюдаемый разброс времен удерживания пиков a, b и c лежит в допустимых пределах (<10%).

Было выявлено практически полное (без восьми АК) покрытие последовательности тяжелой цепи rFVIIa и около 40% легкой цепи молекулы (рис. 7), что суммарно составило 76,1% от общей последовательности белка.

В результате проведенных исследований разработан следующий порядок аттестации СО, подтверждающий подлинность rFVIIa:

1. Оценка качества кандидата в СО по всем показателям спецификации. Перечень показателей качества, приведенный в спецификации на кандидат в СО, должен соответствовать требованиям монографии ЕФ 01/2015:2534;
2. Подтверждение подлинности структуры молекулы белка с применением протокола пробоподготовки, включающего стадии восстановления, дегликозилирования и последующего трипсинолиза для обеспечения покрытия аминокислотной последовательности не менее, чем на 95%;
3. Получение не менее 3 пептидных карт кандидата в СО в условиях воспроизводимости в сравнении со стандартным образцом CRS rFVIIa;

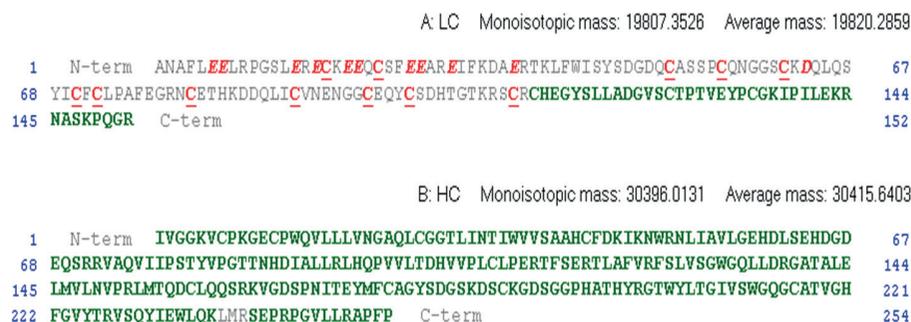
4. Выбор опорных пиков на основании анализа данных МС-картирования и хроматограммы УФ-поглощения в соответствии с установленными критериями стабильности и разрешения, а также локализации соответствующих пептидов в аминокислотной последовательности.
5. Подтверждение наличия опорных пиков, установленных для белка rFVIIa и соответствующих критериям стабильности и разрешения при воспроизведении методики рутинного анализа.

## Обсуждение

В качестве кандидата в производственный СО (далее СО) была выбрана серия лекарственного препарата Коагил VII с дозировкой 1,2 мг. Качество серии было подтверждено по всем показателям спецификации, в том числе по основному показателю, подтверждающему эффективность препарата, – специфической активности методом коагулометрии в сравнении с международным стандартным образцом активности фактора VIIa (2nd International Standard, 2008 NIB-SC) [1, 14].

Подтверждение аминокислотной последовательности является независимым доказательством подлинности на уровне первичной структуры белковой молекулы и обеспечивает прослеживаемость к стандартному образцу EDQM CRS. В соответствии с требованиями монографии 2.2.55 «Пептидное картирование» ЕФ 9.0 аминокислотная последовательность белка должна быть подтверждена не менее чем на 95% [6].

С этой целью было проведено испытание по установлению аминокислотных последовательностей легкой и тяжелой цепей молекулы rFVIIa — кандидата в СО. Для чего смесь пептидов, полученная в результате простого триптического расщепления, проведенного по протоколу ЕФ [1], была проанализирована методом хромато-масс-спектрометрии. В качестве референсной была взята аминокислотная последовательность rFVII, приведенная в разделе 01/2015:2534 ЕФ (издание 9.0). Перечень модификаций белка учитывал возможность: дезаминирования глутамина, образования пироглутаминовой кислоты, окисления метионина, N-гликозилирования (145Asn легкой и 170Asn тяжелой цепей), O-гликозилирования (52Ser и 60Ser легкой цепи), гидроксирования 63Asp и гамма-карбоксии-



**Рисунок 7.** Покрытие аминокислотной последовательности. Зеленым цветом выделены подтвержденные участки. Красным цветом выделены модифицированные остатки легкой цепи.

**Figure 7.** The coating amino acid sequence. Confirmed areas are highlighted in green. Modified light chain residues are highlighted in red.

лирования глутаминовой кислоты (положения 6, 7, 14, 16, 19, 20, 25, 26, 29, 35 лёгкой цепи).

Выявлено почти полное покрытие последовательности тяжелой цепи rFVIIa и около 40% легкой цепи молекулы.

Поскольку рассмотренная процедура протеолиза подразумевает обработку интактной молекулы rFVIIa без дополнительной подготовки, внутривещечные дисульфидные связи легкой цепи или присутствующие олигосахариды могли послужить препятствием для взаимодействия с активным центром трипсина. Таким образом, рекомендованный ЕФ протокол можно рассматривать только в качестве этапа при рутинном подтверждении подлинности методом пептидного картирования.

Для обеспечения полного покрытия аминокислотной последовательности был рассмотрен метод оптимизированного протеолиза, для чего проводили предварительное восстановление и дегликозилирование белка rFVIIa пептид-N-гликозидазой F и использовали высокочистый трипсин.

При интерпретации хромато-масс-спектрометрических данных помимо описанных выше модификаций были также учтены возможности алкилирования остатков цистеина и дезаминирования I45Asn легкой и I70Asn тяжелой цепей.

Применение СО rFVIIa для пептидного картирования при рутинном контроле выпускаемых серий препарата предполагает воспроизведение аттестованной характеристики СО: характерной пептидной карты с установленными опорными пиками в заданном диапазоне времен удерживания. Соответствующее испытание проводится по методике, используемой при контроле качества готового лекарственного средства или субстанции. Испытание также предполагает использование международного и/или европейского стандартного образца и оригинального препарата (если аттестуется препарат воспроизведенный) [6].

Вместе это позволяет сформировать итоговый перечень опорных пиков пептидной карты кандидата в СО, характеристики которого представлены в табл. 3.

На основании полученных результатов можно установить следующие критерии отбора опорных пиков:

- соответствие пика простому пептиду либо их смеси;
- отсутствие среди пептидов неспецифических продуктов гидролиза;
- наличие подтвержденных участков аминокислотной последовательности для каждой из цепей.

Выбираемое количество опорных пиков достаточно индивидуально и зависит от типа рассматриваемого белка. Нередки ситуации, когда сам отбор представляет собой компромисс между степенью сложности метода и полнотой подтверждения структуры, что принимается во внимание в разделе 2.2.55 монографии [6]. На практике наличие хотя бы двух опорных пиков облегчает оценку эффективности метода пептидного картирования, поскольку позволяет количественно оценивать стадии гидролиза и хроматографического разделения.

Три пика (около 14,3, 15,1 и 19 мин) на хроматограмме гидролизата кандидата в СО соответствуют всем обозначенным требованиям. При этом пик около 19 мин обладает наибольшей интенсивностью и может рассматриваться в качестве основного пика, охарактеризованного по абсолютному времени удерживания.

Видно, что наблюдаемый разброс времен удерживания пиков а, b и с лежит в допустимых пределах (<10%).

## Заключение

Представленный порядок аттестации производственного СО rFVIIa позволяет получить полностью охарактеризованный образец сравнения с подтвержденной первичной структурой. Установленная для СО пептидная карта соответствует пептидным картам европейского образца CRS и оригинального препарата «НовоСэвен». Выбор характеристических пиков обоснован экспериментальными данными по стабильности, фактору симметрии и аминокислотной последовательности пептидов. Применение данного СО гарантирует достоверную оценку подлинности методом пептидного картирования вновь производимого rFVIIa как при наличии европейского образца CRS, так и при его отсутствии.

**Таблица 3.** Перечень опорных пиков

**Table 3.** List of reference peaks

Опорный пик Reference peak	Положение Position	Пептид Peptide	Время удерживания, мин Retention time, min	Вид пика Type of peak
a	A (138–143) B (241–250)	IPILEK SEPRPGVLLR	Около 15 About 15	Относительный Relative
b	B (120–125)	TLAFVR	Около 16 About 16	Относительный Relative
c	B (228–237)	VSQYIEWLQK	Около 20 About 20	Абсолютный Absolute

### Сведения об авторах

**Шведова Евгения Владимировна** (Shvedova E. V.), эксперт 1-й категории лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, novikovaev@expmed.ru

**Устинникова Ольга Борисовна** (Ustinnikova O. B.), к. б. н., начальник лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, ustinnikova@expmed.ru

**Рунова Ольга Борисовна** (Runova O. B.), к. х. н., главный эксперт лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, runova@expmed.ru

**Волкова Рауза Асхатовна** (Volkova R. A.), д. б. н., начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», volkova@expmed.ru

**Бондарев Владимир Петрович** (Bondarev V. P.), д. м. н., профессор, директор Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов, bondarev@exmed.ru

**Смолов Максим Александрович** (Smolov M. A.), к. х. н., н. с. лаборатории физико-химических методов отдела аналитических методов, ООО «МБЦ Генериум», smolov@ibcgenerium.ru

**Шукуров Рахим Рахманкулович** (Shukurov R. R.), к. б. н., начальник лаборатории физико-химических методов отдела аналитических методов, ООО «МБЦ Генериум», shukurov@ibcgenerium.ru

**Вишневецкий Александр Юрьевич** (Vishnevskiy A. Yu.), к. б. н., начальник отдела аналитических методов, ООО «МБЦ Генериум», vishnevskiy@ibcgenerium.ru

### Литература

- Инструкция по применению препарата «Коагил II» производства АО «Генериум», Россия [электронный ресурс]. [http://www.generium.ru/upload/preparations/manual/%D0%98%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F\\_%D0%9A%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D0%BB\\_VII.pdf](http://www.generium.ru/upload/preparations/manual/%D0%98%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%9A%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D0%BB_VII.pdf) (дата обращения: 18.01.18).
- Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК: ОФС.1.71.0007.15. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том II [Электронный ресурс]. [http://193.232.7120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML/#520](http://193.232.7120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#520) (дата обращения: 09.02.2018).
- Фадеева ОВ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал. 2017;8:80–6.
- Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова РА, Климов ВИ, Шемерянкина ТБ, Яшкир ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал. 2016;50:258–61.
- Волкова РА, Фадеева ОВ, Климов ВИ и др. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. БИОпрепараты. 2016;16:229–36.
- Устинникова ОВ, Новикова ЕВ, Рунова ОВ, Шведов ДВ, Жилиева МВ. Гармонизация требований оценки активности рекомбинантного фактора свертывания крови. Химико-фармацевтический журнал. 2017;51:54–7.

15. Хроматография: ОФС.1.2.1.2.0001.15. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том I [Электронный ресурс]. [http://193.232.7120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_1/HTML/#446](http://193.232.7120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#446) (дата обращения: 18.01.18).

Остальные источники см. в References.

### References

- Human coagulation factor VIIa (rDNA) concentrated solution 01/2015:2534. Available at: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm> (accessed 05.11.2017).
- Instructions for use of the drug «Coagil VII», Generium, Russia. Available at: [http://www.generium.ru/upload/preparations/manual/%D0%98%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F\\_%D0%9A%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D0%BB\\_VII.pdf](http://www.generium.ru/upload/preparations/manual/%D0%98%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%9A%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D0%BB_VII.pdf) (accessed 18.01.18) (in Russian).
- Russia State Pharmacopoeia XIII. GPM. 1.71.0007.15. Drugs obtained by recombinant DNA. Available at: [http://193.232.7120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML/#520](http://193.232.7120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#520) (accessed 09.02.2018) (in Russian).
- Biotechnology-derived articles (1045). Available at: [http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/USP32/pub/data/v32270/usp32nf27s0\\_c1045.html](http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/USP32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1045.html) (accessed 09.02.2018).
- ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products. International Conference on Harmonisation. Available at: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5B/Step4/Q5B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5B/Step4/Q5B_Guideline.pdf) (accessed 23.01.2018).
- Peptide mapping 2.2.55. Available at: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm> (accessed 05.11.2017).
- Fadeikina OV, Volkova RA. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. Pharmaceutical Chemistry Journal (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal). 2017;51:44–50 (in Russian).
- Terms and definitions used in connection with reference material. ISO Guide 30:1992 (released: 30:2015). Available at: [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm?csnumber=21638](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=21638) (accessed 19.09.2017).
- Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Pharmacopoeia standart samples and their practical application in the national drug standardization system. Pharmaceutical Chemical Journal (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal). 2016;50:258–61 (in Russian).
- Reference material – General and statistical principles for certification. ISO Guide 35:2006. Available at: [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm?csnumber](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber) (accessed 19.09.2017).
- Volkova RA, Fadeikina OV, Klimov VI et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment (Biopreparaty). 2016;16:229–36 (in Russian).
- WHO. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. WHO Technical Report Series. 2006;932, annex 2. Available at: [http://www.who.int/bloodproducts/publications/TRS932Annex2\\_Inter\\_biolefststandardsrev2004.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/publications/TRS932Annex2_Inter_biolefststandardsrev2004.pdf) (accessed 19.09.2017).
- General requirements for the competence of reference material producers. ISO Guide 34:2009 (ISO 17034:2016). Available at: [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm?csnumber=50174](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=50174) (accessed 19.09.2017).
- Ustinnikova OB, Novikova EV, Runova OB, Shvedov DV, Zhilyaeva MV. Harmonization of requirements for determination of the recombinant blood clotting factor (rFVIIa) activity. Pharmaceutical Chemical Journal (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal). 2017;51:54–7 (in Russian).
- Russia State Pharmacopoeia XIII. GPM.1.2.1.2.0001.15 Chromatography. Available at: [http://193.232.7120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_1/HTML/#446](http://193.232.7120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#446) (accessed 18.01.18) (in Russian).
- ICH Q2B Validation of analytical procedures: Text and Methodology. Available at: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2B//.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2B//.pdf) (accessed 06.11.2017).

# ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ. ГЕМОЛИЗ И ЭРИПТОЗ

## Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis

Чумакова С. П., Уразова О. И., Зима А. П., Новицкий В. В.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Chumakova S. P., Urazova O. I., Zima A. P., Novitskiy V. V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

Цель настоящего обзора литературы — осветить изменения внутриклеточной организации эритроидных клеток в ходе их созревания (формирование цитоскелета, поверхностных детерминант, энуклеация, миграция ретикулоцитов в кровотоки) и охарактеризовать основные транскрипционные факторы, участвующие в реализации эритропоэтинового сигнала. Описаны особенности движения эритроцитов в потоке крови, их деформируемость, изменения формы и ионной проницаемости мембраны в зависимости от сектора кровеносного русла. Рассмотрены эритроцитарные факторы, способные модулировать тонус сосудов, гемостаз и активность воспаления, а также рецепторы и поверхностные детерминанты эритроцитов. Проанализированы механизмы и последствия внутрисосудистого и внутриклеточного гемолиза, молекулярные механизмы, индукторы и ингибиторы эриптоза, связанные с усилением эриптоза заболевания и принцип функционирования «селезеночного фильтра». Проанализирован 61 литературный источник, выявленный путем систематического поиска литературы в базе данных PubMed (Medline, PreMedline), научной электронной библиотеке (eLIBRAR.ru) и среди печатных изданий, вышедших с 1997 г. по май 2017 г.

**Ключевые слова:** эритроциты; эритропоэз; эритропоэтин; эриптоз; гемолиз; мембрана; поверхностные молекулы; деформируемость; ионный транспорт

**Для цитирования:** Чумакова С. П., Уразова О. И., Зима А. П., Новицкий В. В. Особенности физиологии эритроцитов. Гемолиз и эриптоз. Гематология и трансфузиология. 2018;63(4): 343–351  
doi: 10.25837/HAT.2019.51.80.003

### ABSTRACT

This article reviews the data on the changes of erythroid cells intracellular organization during maturation (including cytoskeleton and surface determinants formation, enucleation, and reticulocytes migration into the bloodstream), and primary transcription factors involved in the realization of erythropoietin signaling. The features of erythrocytes movement in the bloodstream; their deformability, form and membrane ion permeability variations depending on the bloodstream sector are described. The erythrocytic factors capable of modulating the vascular tonus, hemostasis, and inflammation degree, as well as the erythrocytes receptors and surface determinants are discussed. The mechanisms and consequences of intravascular and intracellular hemolysis; eryptosis molecular mechanisms, inductors and inhibitors; the pathologies associated with enhanced eryptosis and principle of «splenic filter» functioning are analyzed. 61 sources were analyzed, which were identified through systematic literature search in PubMed (Medline, PreMedline), scientific electronic library (eLIBRAR.ru) and among printed publications appeared from 1997 to May 2017.

**Keywords:** erythrocytes; erythropoiesis; erythropoietin; eryptosis; hemolysis; membrane; surface molecules; deformability; ion transport

**For citation:** Chumakova S. P., Urazova O. I., Zima A. P., Novitskiy V. V. *Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis.* Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i Transfuziologiya*). 2018;63(4): 343–351 (in Russian).  
doi: 10.25837/HAT.2019.51.80.003

**For correspondence:** Chumakova Svetlana P., MD, associate professor of the department of pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, 634050, Russian Federation. E-mail: chumakova\_s@mail.ru

**Для корреспонденции:** Чумакова Светлана Петровна, д. м. н., доцент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Россия. Электронная почта: chumakova\_s@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 24.12.2018

#### Information about authors:

Chumakova S. P.; <http://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Urazova O. I.; <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Zima A. P.; <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

Novitskiy V. V.; <http://orcid.org/0000-0002-9577-8370>

**Financial disclosure.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018

Accepted 24 Dec 2018

## Введение

Эритроциты — это безъядерные клетки крови, имеющие форму двояковогнутого диска, 98% белкового состава которых приходится на гемоглобин, обеспечивающий их кислородотранспортную функцию. В силу структурных и метаболических особенностей эритроциты не способны к синтезу белков и липидов, окислительному фосфорилированию и поддержанию реакций цикла трикарбоновых кислот [1–3]. Редукция данных обменных процессов и механизмов трансляции генетического материала в зрелых клетках эритроидного ряда позволила длительное время рассматривать эритроциты как клетки с ограниченными возможностями и изучать их лишь в качестве моделей клеточной мембраны [4]. Между тем эритроциты обладают рядом особенностей, определяющих уникальность этих форменных элементов крови.

## Генез и свойства эритроцитов

Образование красных кровяных клеток происходит в костном мозге в результате энуклеации эритрокариоцитов, которая представляет собой аномальное клеточное деление оксифильного нормобласта с формированием разделительной пластинки между эксцентрично расположенным ядром и цитоплазмой. Дальнейшее сокращение нитей актина цитоскелета опосредует появление перетяжки, разделяющей клетку на ретикулоцит и «пиреноцит» — ядро, окруженное мембраной и тонким кольцом цитоплазмы, которое далее фагоцитируется костномозговыми макрофагами [5]. В течение 30–40 ч ретикулоциты созревают в костном мозге, избавляясь от ненужных компартментов (рибосом, митохондрий, эндоплазматического ретикулума) путем образования цитоплазматических везикул, которые сливаются с органеллами и подвергаются либо экзоцитозу, либо аутофагии при взаимодействии с лизосомами [6, 7]. Достигая определенной степени зрелости, ретикулоциты приобретают способность к упругой деформации и покидают костный мозг, проникая в кровь через цилиндрические поры, пронизывающие цитоплазму эндотелиоцитов костномозговых синусов (диаметр пор не более 4 мкм), и затем, циркулируя в

периферической крови, в течение 24–30 ч дифференцируются до эритроцитов [6, 8, 9].

В норме молодые формы ретикулоцитов не выходят за пределы миелоидной ткани, так как характеризуются низкой деформируемостью вследствие незавершенности процессов формирования цитоскелета, которые прекращаются лишь на стадии поздних форм ретикулоцитов. Несмотря на то что синтез белков цитоскелета происходит только в эритрокариоцитах, процессы структурной организации сети путем самосборки активно продолжают и после того, как клетки лишатся ядер. Это подтверждается наличием в цитоплазме молодых форм ретикулоцитов, преждевременно высвобождающихся из кроветворной ткани при кровопотере, свободных молекул спектрина и интенсивно фосфорилированного белка полосы 4.1, которые отсутствуют во внутриклеточном матриксе зрелых эритроцитов [9, 10].

Синтез субъединиц спектрина, актина и аддуцина наиболее активно протекает в малодифференцированных клетках (пронормобластах и базофильных нормобластах), но фиксация спектрин-актиновой сети к внутренней поверхности мембраны эритроцитов происходит благодаря белкам полос 3 и 4.1, которые синтезируются на этапе более зрелых клеток (полихроматофильных и оксифильных нормобластов) [9–11]. Интенсивная выработка ферментов гликолиза фосфофруктокиназы и пируваткиназы также начинается со стадии эритробласта и характеризуется чередованием экспрессии нескольких изоферментов на различных стадиях созревания эритрокариоцитов [12]. Экспрессия гликофорина А на клетках эритроидного ряда происходит на поздних стадиях эритропоэза, в то время как кластер дифференцировки CD55 синтезируется на стадии эритробластов [9, 13].

Образование основной части эритроцитарных белков происходит на этапе дифференцировки эритропоэтинзависимых кроветворных клеток. Эритропоэтин (ЭПО) регулирует не только пролиферацию, но и созревание эритроидных предшественников. Связывание этого цитокина с его рецептором на эритрокариоцитах инициирует гомодимеризацию, ас-

социированную с рецептором тирозиновой киназы Jak2 (Janus kinase 2), которая фосфорилирует молекулу рецептора по восьми остаткам тирозина, саму себя и цитозольный фактор транскрипции STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5), проникающий в ядро для усиления экспрессии антиапоптотического гена *BCL-XL*. Одновременно при взаимодействии фосфорилированных остатков тирозина с белком p85 активируется PI3-киназа, которая через связывание с протеинкиназой Akt фосфорилирует ядерный транскрипционный фактор GATA-1 [14, 15]. Последний интенсивно экспрессируется во всех эритроидных клетках, поскольку функциональные GATA-связывающие сайты присутствуют в регуляторных областях практически всех эритроидспецифичных генов и прежде всего генов ферментов синтеза гемоглобина [16].

В периферической крови эритроциты, двигаясь по магистральным сосудам, совершают не только поступательное движение, но и вращаются вокруг своей оси, благодаря чему фильтруют и осаждают на своей поверхности компоненты плазмы крови. При этом максимально удаленные от оси вращения торообразующие области эритроцита наиболее уязвимы к повреждениям, в том числе и иммунными комплексами [18, 19]. Кроме того, эритроциты на уровне дуги аорты подвергаются сепарации: наиболее молодые и полноценные клетки отправляются в головной мозг, а старые и дегенеративные — на периферию [20].

В зависимости от участка кровеносного русла эритроциты модулируют свои вязкостно-эластические свойства, меняя степень сродства между белками цитоскелета, что регулируется уровнем фосфорилирования последних и внутриклеточным содержанием кальция [2, 3]. Между тем мембрана эритроцитов слабо проницаема для катионов, поскольку в ней отсутствуют каналы ионов натрия [21, 22], а каналы ионов калия открываются только при увеличении концентрации внутриклеточного кальция [23, 24]. В настоящее время показано, что поступление кальция в эритроциты происходит через неспецифические ионные каналы TRPC6 (transient receptor potential channel 6), которые активируются при окислительном стрессе и действии простагландина  $E_2$  [23, 25, 26]. Не исключается наличие в клетках рецепторуправляемых, механочувствительных и даже потенциалзависимых каналов ионов кальция L-типа, поскольку в эксперименте входящий ток кальция блокируется производными дигидропиридина [10, 21, 27].

В магистральных сосудах эритроцит испытывает проходящее повышение мембранной проницаемости для катионов при сдвиговой деформации — «деформационный стресс», — в результате чего ионы  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  поступают внутрь через участки пониженной плотности упаковки молекул липидного двойного слоя при его кренировании [10]. Увеличение концентрации

внутриклеточного  $Ca^{2+}$  приводит к тесному взаимодействию белков цитоскелета, придающих прочность (стабильность) мембране и дисковидную форму клетке, что решает задачу сохранения ее целостности в экстремальных условиях турбулентного потока крови. По мере продвижения клеток по сосудистому руслу в эритроцитах за счет функционирования  $Na^+/K^+$ - и  $Ca^{2+}$ -аденозотрифосфатаз (АТФаз) внутриклеточная концентрация  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  уменьшается, и белки цитоскелета подвергаются фосфорилированию, что приводит к снижению жесткости мембраны и клетки в целом. Фосфорилируются в основном молекулы белков полос 3, 4.1, 4.9, спектрина, анкирина и аддуцина, в структуру которых входят до трех остатков фосфорной кислоты, в результате чего они теряют сродство к друг другу, и жесткость мембраны уменьшается, обеспечивая проявление деформируемости эритроцитов в микроциркуляторном русле [3, 9, 10, 28, 29]. *In vivo* при определенных условиях  $Na^+/K^+$ -АТФаза может превращаться в фермент, транспортирующий ионы  $Na^+$  и  $H^+$  по градиенту их концентраций с образованием короткоживущих молекул АТФ, которые имеют сигналиндуцирующее значение [30].

Показано, что АТФ в эритроцитах может находиться в цитозоле или же быть мембранносвязанной [30—32] и образуется исключительно анаэробным путем, на что уходит 90% поступающей глюкозы [33]. Эритроциты не утилизируют кислород, но в процессе его транспорта могут подвергаться повреждающему действию активных форм кислорода, поэтому они обладают мощной системой антиоксидантной защиты, основными компонентами которой являются супероксиддисмутаза, каталаза и система глутатиона. В свою очередь восстановление глутатиона осуществляется за счет окисления восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), который является продуктом пентозофосфатного шунта, потребляющего оставшиеся 10% глюкозы [2].

Удивительно то, что в зрелых безъядерных клетках эритроидного ряда обнаруживается ядерный фактор транскрипции kВ, фармакологическая блокада которого *in vitro* приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона, экспонированию фосфатидилсерина на внешней поверхности мембраны и гибели эритроцитов [4]. Кроме того, показано наличие цитокиновых рецепторов на мембране эритроцитов, в частности рецепторов к интерлейкину (ИЛ) 8, которые, как предполагается, служат эквивалентом растворимых рецепторов, связывая избыток цитокина [34]. Наряду с этим эритрокарициты человека *in vitro* способны секретировать ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , интерферон  $\gamma$  [35].

Экспериментально доказано наличие на мембране зрелых красных кровяных клеток рецепторов к инсулину, эндотелину, фибриногену, гистамину, тромбок-

сану  $A_2$ , простациклину, церулоплазмину,  $\alpha_2$ -макроглобулину, эритропоэтину, рецептора Fas, лиганда к рецептору Fas и Fas-ассоциированного белка с доменом смерти FADD (Fas-associated protein with death domain), а также  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов [10, 27, 31, 36, 37]. Их роль в клетке еще до конца не изучена. Однако показано, что поступление глюкозы в эритроциты не зависит от инсулина и происходит путем облегченной диффузии с помощью белка-переносчика GLUT1, мутация гена которого может приводить к функционированию переносчика как кальцийпроницаемого катионного канала [37].

Кроме того, эритроциты способны вступать в межклеточные контакты с тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелием, что опосредуется молекулами межклеточной адгезии 4-го типа (CD242), экспонированными на мембране эритроцитов [31, 38]. Среди множества мембранных гликопротеинов, несущих антигенные детерминанты групп крови, есть и функциональные молекулы, определяющие, например, электростатические взаимодействия эритроцитов с другими объектами (гликофорины A, B, C, D) и степень активации системы комплемента (молекулы CD35, CD55, CD59) [7, 39]. Наличие на эритроцитах антигенов системы АВ0, не обладающих какой-либо функциональной значимостью и представленных на всех клетках организма, существенно модулирует свойства эритроцита. Эритроциты с 0-фенотипом характеризуются низкой склонностью к агрегации и малым средним объемом, клетки В-фенотипа имеют противоположные характеристики, в то время как эритроциты с фенотипом АВ быстро разрушаются при хранении [40]. К тому же у лиц с группами крови, отличными от первой, интенсивность перекисного окисления липидов в эритроцитах выше, а электрофоретическая подвижность эритроцитов ниже, чем у лиц группы 0 [31]. В отношении антигенов системы крови реузус показано, что С-антиген обладает защитным влиянием на устойчивость эритроцитов к гемолизу и его отсутствие на мембране эритроцитов (сс-фенотип) предрасполагает к внутрисосудистому гемолизу [41].

Эритроциты являются важными участниками коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, источником фосфолипидных везикул, антигепаринового фактора, аденозиндифосфата (АДФ), NO и модулируют ретракцию кровяного сгустка. В эритроцитах содержатся фибринакцелератор (возможно, гликофорин), фибринстабилизирующий фактор и естественные антикоагулянты (сорбируются из плазмы и депонируются в эритроцитах), активаторы и ингибиторы фибринолиза [31]. Кроме того, красные кровяные клетки транспортируют аминокислоты, белки, углеводы, ферменты, липиды, иммунные комплексы, продукты обмена, гормоны и другие биологически активные вещества, регулируют рН крови и участвуют в водно-солевом обмене [6, 22, 31]. Зре-

лые клетки эритроидного ряда обладают также способностью модулировать тонус резистивных сосудов, высвобождая в кровоток вазодилатирующие агенты, в том числе адениловые нуклеотиды (АТФ, АДФ), эпоксиэйкозатриеновые кислоты и молекулы NO. Последние вырабатываются в эритроцитах при участии NO-синтазы эндотелиального типа либо депонируются из плазмы крови путем связывания с гемоглобином [31, 42–44]. Кроме того, эритроциты способны модулировать воспаление, поскольку содержат в цитоплазме белки теплового шока и ИЛ-33, которые индуцируют системную воспалительную реакцию в условиях внутрисосудистого гемолиза [45].

Таким образом, роль эритроцитов в организме не ограничивается газотранспортной функцией, их свойства многообразны, а клеточная и молекулярная организация гораздо сложнее, чем кажется на первый взгляд. Выполняя жизненно важные задачи, красные кровяные клетки совершают кругооборот по организму более миллиона раз, проходя сотни километров. За это время эритроциты подвергаются механическому повреждению, в них происходят метаболические изменения, которые через 90–120 суток после образования клеток приводят к их гибели [2, 6, 22, 36].

## Общие закономерности гибели эритроцитов в норме и при патологии

В норме у человека за 1 секунду разрушается 5 млн эритроцитов, за сутки — более 360 млрд. При этом физиологический эритродиализ на 80–90% обусловлен внутриклеточным гемолизом и лишь на 10–20% — внутрисосудистым [6]. Гемолизом (гематолизом, эритроцитоллизом; от греч. *haima* — кровь, *lysis* — распад, разрушение, растворение) называется разрушение эритроцитов с выходом гемоглобина в окружающую их среду. Внутриклеточный гемолиз представляет собой разрушение клетками-киллерами (макрофагами, гранулоцитами, натуральными киллерами) «маркированных» иммуноглобулинами класса G (IgG) или измененных эритроцитов в селезенке, печени и костном мозге. Внутрисосудистый гемолиз — это комплементзависимый лизис «маркированных» Ig класса M (реже G) эритроцитов в кровотоке, а также результат физического повреждения эритроцитов в условиях турбулентного тока крови, при фазовых переходах и инвазии паразитами (малярия, бабезиоз) [6, 46]. В процессе внутрисосудистого гемолиза эритроциты проходят ряд стадий: предгемолитическая — сферуляция эритроцитов; осмотический гемоглобинолиз — распад и выход части гемоглобина в плазму, что связано с достижением эритроцитом критического объема (146% от первоначального) и увеличением размера пор в мембране до более 6 нм; химический гемоглобинолиз — изменение химического состава (электрохимических и коллоидно-осмотических свойств) эритро-

цитов с полным расщеплением гемоглобина; полное разрушение клеточной структуры [47].

Чрезмерное усиление гемолитических реакций на фоне патологии приводит к развитию гемолитической анемии. При этом наследственные гемолитические анемии сопровождаются усилением преимущественно внутриклеточного пути эритродиереза, а приобретенные — чаще всего активацией внутрисосудистого механизма разрушения эритроцитов [6, 46].

Если эритроцит разрушается непосредственно в кровотоке, большинство поступившего в плазму свободного гемоглобина взаимодействует с гаптоглобином, препятствующим проникновению гемоглобина через гломерулярный фильтр в почках, после чего данный комплекс поглощается тканевыми макрофагами с участием scavenger-рецепторов («рецепторов-мусорщиков») CD163 [48, 49]. Часть гемоглобина в плазме окисляется и распадается на гем и глобин. Гем в плазме крови связывается с гемопексином и транспортируется в печень. При внутриклеточном гемолизе оба компонента гемоглобина поступают в цитоплазму клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) после разрушения фагоцитированных ими эритроцитов [6, 50, 51].

## Механизмы внутриклеточного гемолиза и эриптоз

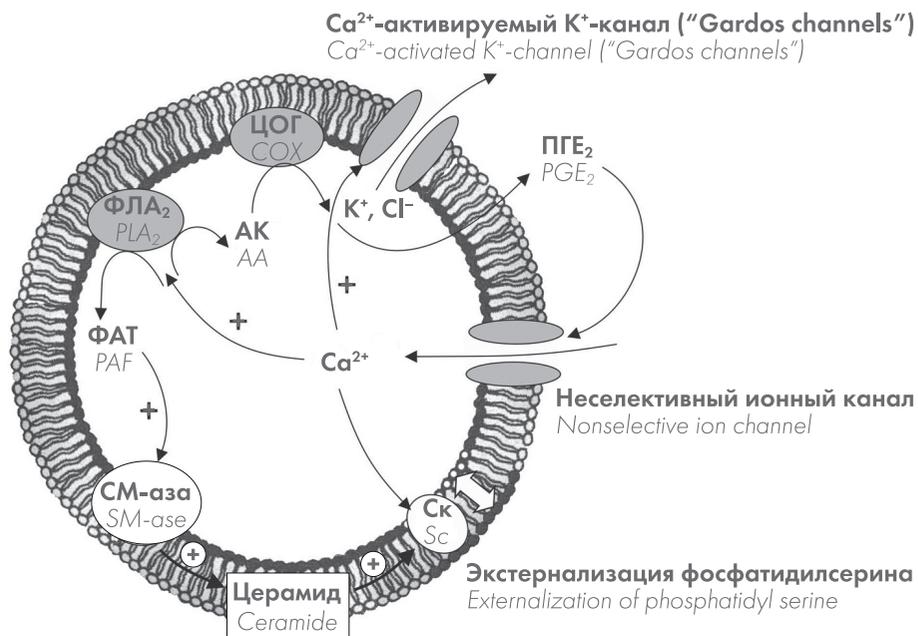
Гиперактивация внутриклеточного эритроцитолита является следствием ускоренного старения эритроцитов, приводящего к изменению структурно-функциональных характеристик клетки и приобретению ею свойств, характерных для старых эритроцитов. Существует ряд гипотез, которые объясняют механизмы старения эритроцитов и их смерти: снижение активности внутриклеточных ферментов, изменение баланса  $Ca^{2+}$ , углеводного состава мембраны и заряда эритроцитов, окислительная модификация структур клетки, появление антител к компонентам мембраны [53, 54]. Все эти факторы играют роль, однако истинный механизм старения эритроцитов до конца не изучен [6]. В последние годы появились сведения о феномене запрограммированной гибели эритроцитов, которая отличается от апоптоза ядродержащих клеток и поэтому называется эриптозом [23, 26, 37, 55—57].

Эриптоз является физиологическим процессом и основным механизмом эритродиереза в норме. Гибель эритроцитов путем эриптоза характерна для стареющих или поврежденных клеток. При этом активаторы эриптоза реализуют свое действие через внешние и внутренние механизмы. В первом случае ключевым моментом инициации гибели клетки служит связывание Fas-лиганда с Fas-рецептором (CD95) на мембране эритроцита и образование Fas-ассоциированного комплекса с доменом смерти FADD, который активирует прокаспазу-8 и затем каспазу-3. Считается, что Fas-рецептор, Fas-лиганд, FADD и прокаспазы-8

локализованы в детергентрезистентных микродоменах мембраны эритроцитов. В стареющих или подвергнутых окислительному стрессу эритроцитах отмечается непосредственная активация каспазы-3, что влечет за собой снижение активности аминифосфолипид-трансферазы, поддерживающей функциональную асимметрию мембранных фосфолипидов, экстернализацию фосфатидилсерина и каспазы-3-опосредованную деградацию белка полосы 3 [36, 37, 55], выполняющей функцию ионного обменника ( $Cl^-/HCO_3^-$ ), якоря для закрепления цитоскелета в мембране и сайта для связывания ферментов гликолиза [2, 32]. В эритроцитах с истощением запасов АТФ инициация эриптоза связана с активацией протеинкиназы С и фосфорилированием неселективных катионных каналов, что приводит к их открыванию и входу ионов кальция в клетку (см. рис. 1) [37, 55].

Активация процессов эриптоза отмечается при дефиците ЭПО и была обнаружена у больных хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе, а также при сепсисе, малярии, серповидноклеточной анемии,  $\beta$ -талассемии, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, дефиците железа, гемолитико-уремическом синдроме и болезни Вильсона [37, 55, 56]. Инициация эриптоза также возможна при разрушении рецепторов к ЭПО, экспрессированных на мембране эритроцитов в небольших количествах [23, 56], что подчеркивает особую значимость эритропоэтина как защитного фактора среди всех ингибиторов эриптоза, к которым относят аденозин, амитриптилин, ацетилцистеин, эритропоэтин, дибутирил-цГМФ, кофеин, катехоламины, фурсемид, глутатион, нитропруссид, мочевины, витамин Е, зидовудин и др. Активаторами эриптоза являются азатиоприн, амиодарон, ацилсфингозин (церамид), валиномицин, витамин  $K_3$ , гликофорин С, гранзим В, диметилфумарат, ионофор А23187, ипратропиум бромид, лейкотриен С, лизофосфатидная кислота, метилдопа, метилглиоксаль, нистатин, пептидогликан, простагландин  $E_2$ , радиоcontrastные препараты, ретиноидная кислота, рибавирин, рифампицин, сфингомиелиназа, сфингозин, тирозиназа, хлорпромазин, циклоспорин, CD95/Fas-лиганд и др. [57].

В норме взаимодействие рецептора с эритропоэтином поддерживает ионные каналы эритроцитарной мембраны в закрытом состоянии. Деградация этих рецепторов по мере старения эритроцитов (или по другим причинам) приводит к увеличению притока в их цитоплазму  $Ca^{2+}$ , который активирует фосфолипазу  $A_2$ ,  $Ca^{2+}$ -зависимые  $K^+$ -каналы,  $Ca^{2+}$ -чувствительную скрэмблазу и повышает степень сродства белков цитоскелета друг к другу. В свою очередь скрэмблаза переносит молекулы фосфатидилсерина, локализованного в интактных эритроцитах на внутренней стороне мембраны, на внешний слой липидного бислоя, что является «меткой» для макрофагов, фагоцитирующих



**Рисунок 1.** Схема механизма активации эриптоза [56]. АК — арахидоновая кислота; ПГЕ<sub>2</sub> — простагландин E<sub>2</sub>; Ск — скрэмблаза; СМ-аза — сфингомиелиназа; ФАТ — фактор активации тромбоцитов; ФЛА<sub>2</sub> — фосфолипаза A<sub>2</sub>; ЦОГ — циклооксигеназа; (+) — активирующее воздействие.

**Figure 1.** Diagram of eryptosis activation mechanism [56]. AA — arachidonic acid; COX — cyclooxygenase; PAF — platelet-activating factor; PGE<sub>2</sub> — prostaglandin E<sub>2</sub>; PLA<sub>2</sub> — phospholipase A<sub>2</sub>; Sc — scramblase; SM-ase — sphingomyelinase; (+) — activating effect.

подобные клетки. Фосфолипаза A<sub>2</sub> инициирует деградацию мембранных фосфолипидов с образованием арахидоновой кислоты и фактора активации тромбоцитов. Открывание Ca<sup>2+</sup>-зависимых K<sup>+</sup>-каналов приводит к выходу из клетки K<sup>+</sup>, а следовательно, ионов Cl<sup>-</sup> и молекул воды, что уменьшает объем эритроцита и повышает вязкость его внутриклеточного матрикса [27, 56]. Последнее, вместе с тесным взаимодействием компонентов цитоскелета под влиянием Ca<sup>2+</sup> и уменьшением эластичности мембраны эритроцитов из-за увеличения в ней по мере старения клеток соотношения «холестерол/фосфолипиды», снижает их деформируемость [10, 22, 58]. Кроме того, прогрессирующее накопление Ca<sup>2+</sup> в цитозоле стареющих эритроцитов может быть следствием дефицита АТФ и несостоятельности Ca<sup>2+</sup>-АТФазы, что связано с угнетением активности ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути и антиоксидантной защиты, а также с увеличением микровязкости клеточной мембраны [2, 3].

Форма двояковогнутого диска является оптимальной для реализации деформируемости эритроцитов, поскольку обеспечивает максимальную поверхность клетки при заданном объеме и возможность изменения формы без изменения объема клетки [17, 47]. В ходе физиологического эритродиереза и истощения ферментных систем геометрия клетки неизбежно меняется — снижается соотношение «поверхность/объем», т. е. происходит сферуляция эритроцитов [22, 58]. Одновременно уменьшаются поверхность и объем клеток, что связано с удалением части поврежденной мембраны эритроцитов клетками РЭС или самими эритроцитами путем образования микровезикул [1, 2, 22, 31]. Уменьшение объема стареющего эритроцита при неизменном содержании гемоглобина способ-

ствует увеличению вязкости цитоплазмы, что вместе с нарастанием микровязкости мембраны, деградацией и увеличением сродства белков цитоскелета, а также утратой дисковидной формы клетки снижает ее деформируемость [22].

Способность эритроцитов к упругой деформации необходима для успешного прохождения через узкие fenестры «селезеночного фильтра», образованного ретикулярными клетками и волокнами, макрофагами, дендритными и эндотелиальными клетками. Задерживаясь в синусоидах селезенки, эритроциты пребывают в условиях умеренного закисления окружающего пространства, что служит дополнительным внеклеточным фактором, потенцирующим снижение их деформируемости, в результате чего они теряют способность проникать через выходные отверстия синусоидов [6, 22]. Ригидные (стареющие и поврежденные) эритроциты подвергаются эритрофагоцитозу или ремоделированию эндотелиальными клетками венозных синусов и макрофагами селезенки. При гиперспленизме интенсивность внутриклеточного гемолиза нарастает даже в отсутствие первичной патологии эритроцитов, что определяется гиперплазией эндотелиальных и иммунных элементов селезенки вследствие инфекционных заболеваний, нарушений иммунитета, появления в ней метастазов опухолей и очагов внекостномозгового кроветворения [1, 52, 59].

Клетки красной пульпы селезенки имеют уникальные антигенные характеристики и обладают подвижностью, что позволяет им иммунологически тестировать и фагоцитировать аномальные, старые, покрытые антителами или несущие собственные модифицированные детерминанты эритроциты [1, 36]. При естественном старении красных кровяных клеток происходит

образование агрегатов белка полосы 3, которые становятся носителями неоантигенов и обуславливают образование и связывание с ними IgG [2, 60, 61]. Данный процесс, как и микровезикуляция эритроцитов, усиливается при повреждении мембранных структур клетки свободными радикалами [2, 22]. Иммуный механизм элиминации аномальных эритроцитов также активируется при гемобластозах, что связано с изменением антигенных свойств эритроцитов, образованных при опухолевой трансформации кровяной ткани [46].

## Заключение

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что сегодня, благодаря широкому внедрению молекулярных методов в практику научных исследований, представление о внутриклеточной организации эритроцитов и их роли в организме существенно изменилось. Фокус интересов исследователей сместился от вопросов реологии, факторов лизиса, биохимии и морфологии эритроцитов к изучению особенностей молекулярной структуры их цитоплазматической мембраны, цитоскелета, антигенных детерминант и рецепторов, вторичных мессенджеров, механизмов функционирования систем ионного транспорта и способов управления ими. Это позволяет не только понять на фундаментальном уровне уже известные закономерности, но и объяснить новые явления, связанные с образованием и гибелью эритроцитов. Часть научных фактов касательно молекулярной организации эритроцита до сих пор носит описательный характер и требует дальнейшего изучения.

Анализируя направления исследований в области физиологии и патологии эритроцита на основе современных тенденций в науке, следует выделить поиск способов регуляции эритропоэза, управление которым, как и апоптозом ядродержащих клеток организма, позволило бы решить многие задачи в медицине: например, повышение устойчивости эритроцитов к гемолизу при хранении препаратов консервированной крови, защита эритроцитов от ятрогенного гемолиза при экстракорпоральном кровообращении, лечение эритроцитозов опухолевого генеза, гемолитических, гипопластических и дефицитных анемий, сопровождающихся ускоренной гибелью эритроцитов. В целом патологический гемолиз часто реализуется через усиление отдельных звеньев физиологического процесса разрушения эритроцитов. В связи с этим знание физиологических особенностей эритроцитов, включая механизмы эритропоэза, открывает новые горизонты для разработки инновационных методов коррекции гемолитических процессов *in vitro* и в организме человека.

## Сведения об авторах

Чумакова Светлана Петровна (Chumakova S. P.), д. м. н., доцент кафедры патофизиологии, chumakova\_s@mail.ru

Уразова Ольга Ивановна (Urazova O. P.), д. м. н., профессор, член-кор. РАН, профессор кафедры патофизиологии, urazova72@yandex.ru

Зима Анастасия Павловна (Zima A. P.), д. м. н., профессор кафедры патофизиологии, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, zima2302@gmail.com

Новицкий Вячеслав Викторович (Novickiy V. V.), д. м. н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии, kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru

## Литература

1. Патофизиология крови. Под ред. Я. Новикова. БИНОМ. Москва; 2014.
2. Новицкий ВВ, Рязанцева НВ, Степовая ЕА. Физиология и патофизиология эритроцита. Издательство Томского университета. Томск; 2004.
6. Руководство по гематологии. Под ред. АИ Воробьева. Том 3. Нью-диамед. Москва; 2005.
8. Юшков БГ, Климин ВГ, Кузьмин АИ. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения. УрО РАН. Екатеринбург; 2004.
10. Сторожок СА, Санников АГ, Захаров ЮМ. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. Издательство Тюменского университета. Тюмень; 1997.
17. Ройтман ЕВ. Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2001;5:25–32.
18. Хадарцев АА, Кидалов ВН, Якушина ГН, Сясин НИ, Красильникова НА. Ранняя реакция эритроцита на экстремальные воздействия — образование условно-полиморфных стом и изменение их флуоресценции. Вестник новых медицинских технологий. 2002;9:19–21.
19. Погорелов ВМ, Краснова ЛС, Чаниева МИ, Красникова АВ, Козинец ГИ. Геометрия прегемолитических пойкилоцитов в стандартных центрифугатах крови на предметных стеклах. Гематология и трансфузиология. 2008;53:22–6.
20. Медведев МА, Коваль ГС, Рязанцева НВ, Чурбанова МА, Юрьева ВД. Физиологическое распределение эритроцитов на уровне дуги аорты по данным цитометрического и спектрофлуориметрического исследований. Вестник Томского государственного университета. 2007;300:170–1.
21. Глушкова ЕГ, Глушков ВС, Калинин ЕП, Галян СП. Изменение проницаемости мембран эритроцитов для АТФ при их сдвиговой деформации в условиях активации свободно-радикального окисления. Медицинская наука и образование Урала. 2016;17:40–3.
22. Морозова ВТ, Луговская СА, Почтарь МЕ. Эритроциты: структура, функции, клиничко-диагностическое значение (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2007;10:21–35.
24. Петрова ИВ, Трубачева ОА, Гусакова СВ. Роль оксида азота в регуляции Ca<sup>2+</sup>-зависимой K<sup>+</sup>-проницаемости мембраны эритроцитов человека. Вестник Томского государственного университета. 2011;346:165–8.
29. Муравьев АВ, Маймистова АА, Тихомирова ИА, Булаева СВ, Михайлов ПВ, Муравьев АА. Роль протеинкиназ мембраны эритроцитов в изменениях их деформируемости и агрегации. Физиология человека. 2012;382:94.
30. Васильева ЕМ. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы). Биомедицинская химия. 2005;51:118–26.

31. Кузник БИ. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Экспресс-издательство. Чита; 2010.
35. Козлова ВА, Сенникова СВ, ред. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты. Наука. Новосибирск; 2004.
37. Белевич ЕИ, Костин ДГ, Слобожанина ЕИ. Эриптоз — запрограммированная гибель эритроцитов. Успехи современной биологии. 2014;134:149–57.
39. Оловникова НИ, Николаева ТЛ. Антигены эритроцитов человека. Гематология и трансфузиология. 2001;46:37–45.
40. Селезнев АВ. Взаимосвязь антигенов, биомеханических и реологических свойств эритроцитов. В кн.: Проблемы патологии системы гемостаза. Барнаул; 2007: стр. 196–8.
41. Чумакова СП, Уразова ОИ, Новицкий ВВ, Шипулин ВМ, Хохлов ОА, Мальцева ИВ и др. Связь АВО- и Резус-фенотипов эритроцитов с выраженностью интраоперационного гемолиза у кардиохирургических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;1:40–2.
46. Уразова ОИ, Новицкий ВВ. Лабораторная диагностика гематологических синдромов и болезней. Печатная мануфактура. Томск; 2008.
47. Атауллаханов ФИ, Корунова НО, Спиридонова ИС, Пивоваров ИО, Калягина НВ, Мартынов МВ. Как регулируется объем эритроцита, или Что могут и чего не могут математические модели в биологии. Биологические мембраны. 2009;26:163–79.
56. Глушков ВС, Сторожок СА. Запрограммированная гибель эритроцитов (эриптоз). Вестник Уральской медицинской академии наук. 2009;2:99.

Остальные источники см. в References.

## References

- Novikov Ya, ed. Pathophysiology of blood. BINOM. Moscow; 2014 (in Russian).
- Novitskiy VV, Ryazantseva NV, Stepovaya EA. Physiology and pathophysiology of erythrocyte. Tomsk State University. Tomsk; 2004 (in Russian).
- Bhattacharya A. Red blood cell mechanics. J Indian Med Assoc. 2011;109:668–82.
- Ghashghaeinia M, Toulany M, Saki M, Rodemann HP, Mrowietz U, Lang F et al. Potential roles of the NF $\kappa$ B and glutathione pathways in mature human erythrocytes. Cell Mol Biol Lett. 2012;17:11–20.
- Keerthivasan G, Wickrema A, Crispino JD. Erythroblast enucleation. Stem Cells Int. 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007239>
- Vorobiev AI, ed. Manual of Hematology. Vol. 3. Newdiamed. Moscow; 2005 (in Russian).
- Ney PA. Normal and disordered reticulocyte maturation. Curr Opin Hematol. 2011;18:152–7.
- Yushkov BG, Klimin VG, Kuzmin AI. Vessels of the bone marrow and regulation of hematopoiesis. Ural branch of the Russian Academy of Sciences. Ekaterinburg; 2004 (in Russian).
- Liu JJ, Guo XA, Mohandas NM, Chasis JA, An X. Membrane remodeling during reticulocyte maturation. Blood. 2010;115:2021–7.
- Storozhok SA, Sannikov AG, Zakharov YuM. Molecular structure of erythrocyte membranes and their mechanical properties. Tyumen State University. Tyumen; 1997 (in Russian).
- Chen K, Liu J, Heck S, Chasis JA, An X, Mohandas N. Resolving the distinct stages in erythroid differentiation based on dynamic changes in membrane protein expression during erythropoiesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:17413–8.
- Jimeno P, Luque J, Garcia-Perez AI, Pinilla M. A comparative study by a single chromatographic procedure of glycolytic regulatory kinase isozymes in rat erythroid cells as a function of differentiation-maturation process. Biochem Mol Biol Int. 1998;45:1211–25.
- Griffiths NJ, Hill DJ, Borodina E, Sessions RB, Devos NI, Feron CM et al. Meningococcal surface fibrin (Msf) binds to activated vitronectin and inhibits the terminal complement pathway to increase serum resistance. Mol Microbiol. 2011;82:1129–49.
- Chateavieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. Biochem Pharmacol. 2011;82:1291–303.
- Sarrazin S, Sieweke M. Integration of cytokine and transcription factor signals in hematopoietic stem cell commitment. Semin Immunol. 2011;23:326–34.
- Lin KR, Li CL, Yen JJ, Yang-Yen HF. Constitutive phosphorylation of GATA-1 at serine26 attenuates the colony-forming activity of erythrocyte-committed progenitors. PLoS One. 2013;8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717580>
- Roytman EV. Biorheology. Clinical haemorheology. Basic concepts, indicators, equipment (lecture). Clinical laboratory diagnostics (Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika). 2001;5:25–32 (in Russian).
- Khadartsev AA, Kidalov VN, Yakushina GN, Syasin NI, Krasilnikova NA. The early reaction of erythrocyte to extreme effects is the formation of conditioned polymorphic stomas and changes in their fluorescence. Bulletin of New Medical Technologies (Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy). 2002;9:19–21 (in Russian).
- Pogorelov VM, Krasnova LS, Chanieva MI, Krasnikova AV, Kozinets GI. Geometry of prehemolytic poikilocytes in standard blood centrifuges on slides. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2008;53:22–6 (in Russian).
- Medvedev MA, Koval GS, Ryazantseva NV, Churbanova MA, Yureva VD. Physiological distribution of erythrocytes at the level of the aortic arch from cytometric and spectrofluorimetric studies. Bulletin of Tomsk State University (Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta). 2007;300:170–1 (in Russian).
- Glushkova EG, Glushkov VS, Kalinin EP, Galyan SP. Change in permeability of erythrocyte membranes for ATP under their shear deformation under conditions of activation of free radical oxidation. Medical Science and Education of Ural (Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala). 2016;17:40–3 (in Russian).
- Morozova VT, Lugovskaya SA, Pochtar ME. Erythrocytes: structure, function, clinical and diagnostic value (lecture). Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika). 2007;10:21–35 (in Russian).
- Foller M, Huber SM, Lang F. Erythrocyte programmed cell death. IUBMB Life. 2008;60:661–8.
- Petrova IV, Trubacheva OA, Gusakova SV. Nitric oxide function in regulation of Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup>-permeability of human erythrocyte. Bulletin of Tomsk State University (Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta). 2011;346:165–8 (in Russian).
- Kaestner L, Bernhardt I. Ion channels in the human red blood cell membrane: their further investigation and physiological relevance. Bioelectrochemistry. 2002;55:71–4.
- Lang E, Qadri SM, Lang F. Killing me softly — suicidal erythrocyte death. Int J Biochem Cell Biol. 2012;44:1236–43.

27. Lang KS, Lang PA, Bauer C, Duranton C, Wieder T, Huber SM et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem*. 2005;15:195–202.
28. George A, Pushkaran S, Li L, An X, Zheng Y, Mohandas N et al. Altered phosphorylation of cytoskeleton proteins in sickle red blood cells: the role of protein kinase C, Rac GTPases, and reactive oxygen species. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;45:41–5.
29. Muraviev AV, Maymistova AA, Tikhomirova IA, Bulaeva SV, Mikhaylov PV, Muraviev AA. The role of protein kinases of the erythrocyte membrane in changes in their deformability and aggregation. *Human Physiology (Fiziologiya Cheloveka)*. 2012;38:94 (in Russian).
30. Vasilieva EM. Biochemical features of erythrocyte. The influence of pathology (review of literature). *Biomedical Chemistry (Biomeditsinskaya Khimiya)*. 2005;51:118–26 (in Russian).
31. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of hemostasis regulation in norm and pathology. Express Publishing. Chita; 2010 (in Russian).
32. Chu H, Puchulu-Campanella E, Galan JA, Tao WA, Low PS, Hoffman JF. Identification of cytoskeletal elements enclosing the ATP pools that fuel human red blood cell membrane cation pumps. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:12794–9.
33. Castagnola M, Messana I, Sanna MT, Giardina B. Oxygen-linked modulation of erythrocyte metabolism: state of the art. *Blood Transfus*. 2010;8:53–8.
34. Tziakas DN, Chalikias GK, Tentes IK, Stakos D, Chatzikiyiakou SV, Mitrousi K et al. Interleukin-8 is increased in the membrane of circulating erythrocytes in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2008;29:2713–22.
35. Kozlova VA, Sennikova SV, ed. System of cytokines: Theoretical and clinical aspects. Nauka. Novosibirsk; 2004 (in Russian).
36. Mandal D, Mazumder A, Das P, Kundu M, Basu J. Fas-, caspase 8-, and caspase 3-dependent signaling regulates the activity of the aminophospholipid translocase and phosphatidylserine externalization in human erythrocytes. *J Biol Chem*. 2005;280:39460–7.
37. Belevich EI, Kostin DG, Slobozhanina EI. Erythrosis is the programmed death of red blood cells. *Successes of modern biology (Uspekhi Sovremennoy Biologii)*. 2014;134:149–57 (in Russian).
38. Hermand P, Huet M, Callebaut I, Gane P, Ihanus E, Gahmberg CG et al. Binding sites of leukocyte beta 2 integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group protein. *J Biol Chem*. 2000;275:26002–10.
39. Olovnikova NI, Nikolaeva TL. Antigens of human erythrocytes. *Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2001;46:37–45 (in Russian).
40. Seleznev AV. Interrelation of antigens, biomechanical and rheological properties of erythrocytes. In: *Problems of the pathology of the hemostasis system*. Barnaul; 2007: pp. 196–8 (in Russian).
41. Chumakova SP, Urazova OI, Novitskiy VV, Shipulin VM, Khokhlov OA, Maltseva IV et al. Relation of ABO and Rhesus phenotypes of erythrocytes with the severity of intraoperative hemolysis in cardio-surgical patients. *Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika)*. 2013;1:40–2 (in Russian).
42. Jiang H, Anderson GD, McGiff JC. Red blood cells (RBCs), epoxyeicosatrienoic acids (EETs) and adenosine triphosphate (ATP). *Pharmacol Rep*. 2010;62:468–74.
43. Cortese-Krott M, Kelm M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: key to a new erythrocyte function? *Redox Biol*. 2014;2:251–8.
44. Ellsworth ML, Ellis CG, Sprague RS. Role of erythrocyte-released ATP in the regulation of microvascular oxygen supply in skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;216:265–76.
45. Mendonca R, Silveira AA, Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm Res*. 2016;65:665–78.
46. Urazova OI, Novitskiy VV. Laboratory diagnostics of hematological syndromes and diseases. Printing manufactory. Tomsk; 2008 (in Russian).
47. Ataulakhanov FI, Korunova NO, Spiridonova IS, Pivovarov IO, Kalyagina NV, Martynov MV. How is the volume of the erythrocyte regulated, or what can and can not be done by mathematical models in biology. *Biological Membranes (Biologicheskie Membrany)*. 2009;26:163–79 (in Russian).
48. Schaer CA, Vallelian F, Imhof A, Schoedon G, Schaer DJ. CD163-expressing monocytes constitute an endotoxin-sensitive Hb clearance compartment within the vascular system. *J Leukoc Biol*. 2007;82:106–10.
49. Levy AP, Asleh R, Blum S, Levy NS, Miller-Lotan R, Kalet-Litman S et al. Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12:293–304.
50. Kato GJ. Haptoglobin halts hemoglobin's havoc. *J Clin Invest*. 2009;119:2140–2.
51. Tolosano E, Fagoonee S, Morello N, Vinchi F, Fiorito V. Heme scavenging and the other facets of hemopexin. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12:305–20.
52. Gottlieb Y, Topaz O, Cohen LA, Yakov LD, Haber T, Morgenstern A et al. Physiologically aged red blood cells undergo erythrophagocytosis in vivo but not in vitro. *Haematologica*. 2012;97:994–1002.
53. Glader D. Destruction of erythrocytes. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2004. Ch. 9: 249–65.
54. Hoehn RS, Jernigan PL, Chang AL, Edwards MJ, Pritts TA. Molecular mechanisms of erythrocyte aging. *Biol Chem*. 2015;396:621–31.
55. Lang F, Gulbins E, Lerche H, Huber SM, Kempe DS, Foller M. Eryptosis, a window to systemic disease. *Cell Physiol Biochem*. 2008;22:373–80.
56. Glushkov VS, Storozhok SA. Programmed death of erythrocytes (erythrosis). *Bulletin of the Ural Medical Academy of Science (Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademii Nauk)*. 2009;2:99.
57. Lang E, Lang F. Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: the suicidal erythrocyte death. *Biomed Res Int*. 2015;2015: 513518.
58. Akman T, Akarsu M, Akpınar H, Resmi H, Taylan E. Erythrocyte deformability and oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:458–64.
59. Fens MH, Storm G, Pelgrim RC, Ultee A, Byrne AT, Gaillard CA et al. Erythrophagocytosis by angiogenic endothelial cells is enhanced by loss of erythrocyte deformability. *Exp Hematol*. 2010;38:282–91.
60. Govekar RB, Kawle PD, Advani SH, Zingde SM. Reduced PKC  $\alpha$  activity induces senescent phenotype in erythrocytes. *Anemia*. 2012;2012:168050.
61. Gusev GP, Govekar R, Gadewal N, Agalakova NI. Understanding quasi-apoptosis of the most numerous enucleated components of blood needs detailed molecular autopsy. *Ageing Res Rev*. 2017;35:46–62.

# ЦИТОКИНЫ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

## Cytokines in acute myeloid leukemia

Глазанова Т. В., Розанова О. Е., Павлова И. Е., Бубнова Л. Н.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия

Glazanova T. V., Rozanova O. E., Pavlova I. E., Bubnova L. N.

Russian Scientific and Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

Цитокины являются неотъемлемой частью нормального кроветворения и оказывают влияние практически на все его этапы, вызывая и регулируя процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Благодаря исследованиям последних лет удалось показать, что цитокины являются также медиаторами сложных взаимоотношений между кроветворной, иммунной системами и растущей опухолью. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевого иммунитета, направленного на элиминацию злокачественных клеток, с другой стороны, синтезируются опухолевыми клетками и участвуют в прогрессии и метастазировании опухолей. В статье обобщены данные современной литературы, касающиеся особенностей изменения цитокинового профиля у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Показана роль цитокинов в лейкогенезе: в активации путей передачи сигнала, взаимодействии с костномозговым микроокружением, осуществлении противоопухолевого иммунитета и поддержании персистенции клона бластных клеток. Освещена связь отдельных цитокинов с результатами лечения и прогнозом заболевания, в том числе в зависимости от наличия в генотипе пациента различных аллельных вариантов генов цитокинов, кодирующих высокую или низкую продукцию данных факторов. Приведенные в обзоре данные об участии цитокинов в становлении, развитии и элиминации опухолевых клеток при гемобластозах подчас противоречивы, однако эти противоречия может объяснить концепция иммуноредактирования опухолей, согласно которой клетки иммунной системы в процессе канцерогенеза могут трансформироваться опухолью и начать активно содействовать ее росту. В статье использовано 69 источников

### ABSTRACT

Cytokines are an integral part of normal hematopoiesis and affect virtually all of its stages, causing and regulating the processes of cell proliferation, differentiation and apoptosis.

According to recent studies, it has been shown that cytokines also mediate complex interactions between hematopoietic, immune systems and a growing tumor. On the one hand, cytokines take part in the activation of antitumor immunity aimed at eliminating malignant cells; on the other hand, they are synthesized by tumor cells and participate in the progression and metastasis of tumors. The article summarizes the data of modern literature on the characteristics of changes in the cytokine profile in patients with acute myeloid leukemia (AML). The role of cytokines in leukemogenesis is shown: in activation of signal transmission pathways, interaction with bone marrow microenvironment, implementation of antitumor immunity and maintenance of persistence of clonal blast cells. The connection of cytokines with the results of treatment and the prognosis of the disease, taking into account the presence in the patient's genotype of various allelic variants of cytokine genes encoding high or low production of these factors, is highlighted. The data presented in the review on the participation of cytokines in the formation, development and elimination of tumor cells in hemoblastoses are sometimes contradictory. However, these contradictions may be explained by the concept of tumor immunoediting, according to which the cells of the immune system can be transformed by a tumor in the process of carcinogenesis and start actively promoting its growth.

**Keywords:** cytokines; acute myeloid leukemia; cytokine genes; review

**For citation:** Glazanova T. V., Rozanova O. E., Pavlova I. E., Bubnova L. N. *Cytokines in acute myeloid leukemia*. Russian Journal

литературы, в том числе 9 отечественных и 60 зарубежных, представленных в следующих информационных системах: PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ.

**Ключевые слова:** цитокины; острый миелоидный лейкоз; гены цитокинов; обзор

**Для цитирования:** Глазанова Т. В., Розанова О. Е., Павлова И. Е., Бубнова Л. Н. Цитокины при острых миелоидных лейкозах. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 352–362.

doi: 10.25837/HAT.2019.68.90.004

**Для корреспонденции:** Глазанова Татьяна Валентиновна, д. м. н., гл. н. с. лаборатории иммуногематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, 191024, г. Санкт-Петербург, Россия.

Электронная почта: tatyana-glazanova@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 15.10.2018

of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2018; 63(4): 352–362 (in Russian).

doi: 10.25837/HAT.2019.68.90.004

**For correspondence:** Glazanova Tatiana V., MD, PhD, DSc., chief researcher of the laboratory of immunohaematology of Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, St. Petersburg, 191024, Russian Federation. E-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

**Information about authors:**

Glazanova T. V.; <http://orcid.org/0000-0002-1022-8127>

Pavlova I. E.; <http://orcid.org/0000-0001-7756-4902>

Rozanova O. E.; <http://orcid.org/0000-0002-6999-5304>

Bubnova L. N.; <http://orcid.org/0000-0002-6690-3742>

**Financial disclosure.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018

Accepted 15 Oct 2018

## Введение

Исторически начало изучению цитокинов было положено в 40-е гг. XX века, когда впервые были описаны эффекты кахектина — фактора, присутствовавшего в сыворотке крови и, как оказалось впоследствии, идентичного фактору некроза опухоли [1]. Термин же «цитокины» впервые был предложен в 1974 г. группой ученых, которые полагали, что эти вещества вырабатываются клетками иммунной системы и являются ее регуляторами [2, 3]. В настоящее время принято считать, что цитокины представляют собой белково-пептидные информационные молекулы с молекулярной массой 8–80 кДа, которые могут вырабатываться любыми клетками и осуществляют короткодистантную регуляцию всего многообразия не только межклеточных взаимодействий, но и межсистемных взаимоотношений. Они определяют выживаемость клеток, их стимуляцию или ингибирование роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [4–6]. В основные функции цитокинов входит регуляция иммунного ответа, гемопоэза, воспалительных процессов; регуляция эмбриогенеза и процессов регенерации, участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе и т. д. [3, 7, 8]. Свои многочисленные биологические функции цитокины осуществляют посредством взаимодействия с комплементарными рецепторами на поверхности клеток-мишеней, при котором происходит передача сигнала в ядро клетки через элементы внутриклеточной трансдукции с последующей активацией соответствующих генов [9].

В настоящее время существует несколько классификаций цитокинов в зависимости от характеристик, положенных в их основу: по особенностям пространственной структуры и даже третичной структуре бел-

ка, по кинетической или функциональной роли в воспалительных реакциях, по клеткам, вырабатывающим цитокины и даже по типу Т-лимфоцитов, которые их синтезируют во время иммунного ответа (Th1, Th2 и Th17 цитокины). Однако более традиционной является классификация, отражающая их функционально-биологические свойства, согласно которой цитокины разделяют на несколько семейств.

1. Интерфероны, представляющие собой большую группу противовирусных полипептидов, — интерфероны (ИФН)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  и др. (I тип) и ИФН  $\gamma$  (II тип).
2. Суперсемейство интерлейкина (ИЛ)-1, характеризующееся активацией специфического иммунитета и провоспалительным действием, — ИЛ-1, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-33 и др.
3. Факторы некроза опухоли (ФНО) — цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием: ФНО $\alpha$ , лимфотоксин- $\alpha$ , ФНО $\beta$ , лимфотоксин- $\beta$ , лиганд CD40, Fas-лиганд и др.
4. Хемокины или хемотактические цитокины, обеспечивающие активацию миграции различных типов лейкоцитов и некоторых других клеток, — С, СС, СХС (ИЛ-8), СХ3С.
5. Факторы роста — регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса и т. д.).
6. Факторы роста гемопоэтических клеток, активизирующие кроветворение, — фактор роста стволовых клеток (steel factor), лиганд fit-3, колониестимулирующие факторы (КСФ): гранулоцитарный (Г-КСФ), макрофагальный (М-КСФ) и гранулоцитарно-макро-

фагальный (ГМ-КСФ), эритропоэтин, тромбопоэтин и др. [4, 8].

Одними лишь факторами роста гемопоэтических клеток влияние цитокинов на гемопоэз не исчерпывается. Система кроветворения регулируется множеством цитокинов. Они являются неотъемлемой частью нормального кроветворения и оказывают влияние практически на все его этапы, вызывая и регулируя процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза. По какому бы принципу ни классифицировались цитокины, с точки зрения влияния на гемопоэз их можно разделить на две большие группы: факторы, активирующие кроветворение, и факторы, угнетающие его. К первой группе относятся цитокины, поддерживающие пролиферацию и дифференцировку стволовой кроветворной клетки, лимфоидных, эритроидных, гранулоцитарных и других предшественников и, в силу этого, стимулирующие соответствующие ростки кроветворения (вышеперечисленные колониестимулирующие факторы, гемопоэтины, многие интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-11 и др.). Ко второй группе относятся факторы, которые подавляют созревание и пролиферацию кроветворных клеток, снижают клоногенность всех типов гемопоэтических предшественников, в силу чего подавляют эритро-, моно- и гранулопоэз (ФНО, ИФН, трансформирующий ростовой фактор (transforming growth factor, TGF) и др.).

Основная трудность в изучении цитокинов связана с тем, что они характеризуются плеiotропностью, полифункциональностью, действуют в синергизме друг с другом или являются антагонистами и, в зависимости от конкретных условий, оказывают как ингибирующее, так и стимулирующее действие на все типы клеток. Считается, что регуляторные эффекты цитокиновой сети построены на равновесии оппозитных пулов молекул, нарушение которого ведет к патологии [10]. Кроветворение в норме также обеспечивается строго сбалансированным комплексом положительных и отрицательных цитокиновых сигналов. Недостаточность или избыточность синтеза того или иного цитокина в результате мутации или каких-либо функциональных изменений может приводить к серьезным нарушениям кроветворения, патологиям иммунной системы и организма в целом [4]. Поэтому изучение цитокинов при заболеваниях, связанных с нарушением гемопоэза, к которым относятся в первую очередь гемобластозы и депрессии кроветворения, является актуальным и активно разрабатываемым в настоящее время направлением. Данный обзор посвящен исследованиям цитокинов как медиаторов сложных взаимоотношений между кроветворной, иммунной системами и растущей опухолью при острых миелоидных неоплазиях.

## Участие в лейкогенезе

Доказано, что цитокины играют важную роль в лейкогенезе, поддержании персистенции миелоидных

бластных клеток при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), а также оказывают воздействие на результаты лечения, включая трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Механизмы действия цитокинов при этих процессах носят комплексный характер. Так, воздействия на цитокиновую сеть могут приводить к нарушению активации сигнальных путей, преодолению резистентности к терапии, могут усиливать избирательность действия противолейкозных препаратов, уменьшать их токсичность, тем самым улучшая результаты лечения ОМЛ у больных всех возрастных групп [11].

Нарушение передачи сигналов от цитокинов, так же как процессы воспаления, существенно влияют на онкогенез, что приводит к опухолевой прогрессии. Эти явления также представляют интерес для изучения при некоторых солидных опухолях [12]. Клетки крови и их костномозговые предшественники отвечают исключительно на свое микроокружение, а цитокины являются его существенной составной частью. После связывания с цитокиновыми рецепторами в клетках активируются сигнальные пути. При ОМЛ нарушение процессов передачи сигнала через эти пути является частым феноменом. При этом запуск автономной пролиферации клеток в процессе лейкогенеза без активации сигнальных путей представляется маловероятным. Частота возникновения активации сигнальных путей при ОМЛ превышает частоту возникновения мутаций и генетических поломок в рецепторах или компонентах сигнальных путей [13]. Это доказывает важную роль активации сигнальных путей, запускаемой в результате связывания цитокинов с немутировавшими рецепторами, в развитии лейкозного процесса.

Результаты исследования конститутивной выработки 28 цитокинов у 79 больных ОМЛ показали различия в характере продукции цитокинов среди отдельных групп больных [14]. Авторы выделили три варианта: высокую, промежуточную и низкую продукцию цитокинов. При этом общая выживаемость после интенсивной химиотерапии была достоверно выше в группе больных с высокой продукцией цитокинов по сравнению с группой с низкой выработкой. Таким образом, разделение больных ОМЛ в соответствии с конститутивным уровнем выработки цитокинов может иметь клиническое значение для прогнозирования чувствительности к химиотерапии.

Результаты ряда наблюдений показывают, что ранние иммунологические изменения, происходящие на фоне химиотерапии, в особенности в период вызванной ею тяжелой цитопении, важны для развития противолейкозного иммунного ответа при ОМЛ. Существующие данные о том, что повышенный уровень цитокинов у больных лейкозом снижается при достижении полной ремиссии [15], подтверждают, что эти события связаны с активностью лейкозного процес-

са при ОМЛ. Возможно, эта связь обусловлена автономной секрецией цитокинов бластными клетками. Вместе с тем выявлен ряд факторов, таких как ИЛ-3, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1 и ИЛ-6 [16], которые вносят вклад в преимущественный рост злокачественного клона, стимулируя автономную пролиферацию и аутокринную продукцию этими клетками цитокинов. Продукция этих факторов клетками костномозгового микроокружения играет критическую роль в развитии ОМЛ [17].

## Провоспалительные цитокины и факторы, их регулирующие

При исследовании комплекса из 94 цитокинов, продуцируемых клетками микроокружения у больных ОМЛ, было установлено, что ИЛ-1 обладает способностью стимулировать выраженную экспансию миелоидных предшественников у 67% больных. Содержание ИЛ-1 $\beta$  и рецепторов ИЛ-1 было повышено; блокирование рецептора ИЛ-1 приводило к выраженному угнетению клоногенности и прогрессированию заболевания. Таким образом, ИЛ-1 являлся промотором роста миелобластных клеток, усиливая фосфорилирование р38МАРК и стимулируя синтез других ростовых факторов и провоспалительных цитокинов [17].

Повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов у больных ОМЛ/миелодиспластическим синдромом (МДС) может приводить к появлению провоспалительного и стимулирующего пролиферацию микроокружения. Это вызывает связанные с воспалением симптомы, такие как усталость и повышение температуры. Ответственным за эти симптомы является aberrантный уровень цитокинов. При этом содержание ФНО $\alpha$ , антагониста рецептора ИЛ-1 и ИЛ-6, было связано с выраженностью усталости [18]. При отсутствии корреляции с концентрацией гемоглобина это можно расценивать как свидетельство влияния провоспалительного микроокружения. С другой стороны, повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8 было связано с улучшением памяти [19]. В описываемое исследование были включены больные ОМЛ, а также больные МДС, у которых лечение, в целом, в целом не оказывало нежелательного влияния на когнитивную функцию. Общее качество жизни оказалось приемлемым; авторы полагают, что изучение уровня цитокинов поможет определить новые подходы к лечению и позволит более точно выбирать терапевтические мишени при лейкемогенезе.

ИЛ-6 — цитокин с плеiotропным действием, который может конститутивно экспрессироваться клетками ОМЛ; показано выраженное повышение его уровня при ОМЛ/МДС [20].

Изучение уровня ФНО в плазме крови 44 больных острым лейкозом (ОЛ), из которых у 21 больного был ОМЛ [21], показало, что его содержание (ФНО $\alpha$ + $\beta$ ) существенно превышало нормальные значения, и его

продукция мононуклеарами периферической крови возрастала. Это может быть следствием как противоопухолевого иммунного ответа больного, так и усиления продукции данного цитокина бластными клетками. Повышение концентрации ФНО в крови и усиление его выработки периферическими мононуклеарами у больных ОЛ сопровождалось повышением числа бластных клеток в костном мозге и периферической крови, анемией, тромбоцитопенией и повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Поэтому уровень этого цитокина можно использовать в качестве прогностического показателя при ОЛ, а повышенный уровень ФНО при ОЛ следует расценивать как проапоптотическую манифестацию изменений гемопоза, приводящую к развитию анемии и тромбоцитопении [21].

Результаты ряда других исследований также подтверждают, что содержание отдельных цитокинов в сыворотке может быть связано с прогнозом заболевания. В частности, показано изменение содержания цитокинов у больных миелопролиферативными неоплазиями при прогрессировании заболевания. Содержание ИЛ-2, ИЛ-6 и рецептора sИЛ-2R повышалось у больных хроническим миелофиброзом с прогрессией в ОМЛ [22]. У больных ОМЛ с исходно высокой концентрацией в сыворотке фактора роста гепатоцитов, ФНО $\alpha$  или фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) наблюдалось уменьшение долгосрочной выживаемости после интенсивной химиотерапии [23]. Прямая связь уровня целого ряда цитокинов с благоприятным прогнозом и большей частотой достижения ремиссии (низкий уровень ФНО $\alpha$ ; высокий уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) была показана в работе Kornblau et al. [24].

При развитии системной воспалительной реакции и инфекционных осложнений у больных ОМЛ в первично-активной фазе заболевания наблюдался дисбаланс цитокинового ответа, проявляющийся как активацией одних провоспалительных белков (sICAM-1, ФНО $\alpha$ ), так и отсутствием реактивности со стороны других маркеров (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ИЛ-6), который нивелировался в период ремиссии [25].

Регулирующее влияние на продукцию провоспалительных цитокинов оказывает ИЛ-17. Показано, что он способен индуцировать выработку целого ряда провоспалительных цитокинов, включая ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и хемокины [26]. Данные последних лет подтверждают, что клетки Th17 (основная популяция, секретирующая ИЛ-17) играют важную роль при ОМЛ. Рядом авторов установлено, что содержание Th17, ИЛ-17 и ассоциированных с ним цитокинов значительно различаются у здоровых людей и у больных ОМЛ, что подтверждает возможность влияния Th17 на патофизиологические процессы при данном заболевании [27, 28]. Количество Th17 значимо снижается у больных ОМЛ, достигших ремиссии после курса химиотерапии, и это

свидетельствует о клиническом значении изучения содержания Th17 для оценки эффекта лечения [29].

Tian et al. [30] изучали роль Th17, Th1 и ассоциированных с ними цитокинов в патофизиологических процессах у больных с ОМЛ. Относительное содержание клеток Th17 и Th1, а также содержание ИФН $\gamma$  и TGF $\beta$  у больных с впервые диагностированным ОМЛ были значительно ниже, чем у больных в полной ремиссии или в группе контроля. Наблюдалась положительная корреляция между содержанием ИЛ-17А и ИЛ-6. Количество Th17 и содержание TGF $\beta$ -1 были повышены в костном мозге больных ОМЛ, достигших полной ремиссии после химиотерапии. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение содержания TGF $\beta$ -1 в костном мозге у больных М3-вариантом ОМЛ по сравнению с другими вариантами. Таким образом, авторами показана выраженная корреляция угнетения активности Th17, Th1, TGF $\beta$ -1, снижения выработки ИЛ-17А и возрастания концентрации ИЛ-6 с активностью лейкозного процесса при ОМЛ, что свидетельствует об участии Th17 и родственных с ними цитокинов в патогенезе ОМЛ [30]. При этом стандартная индукционная химиотерапия приводила к частичному устранению перечисленных нарушений.

В то же время есть данные, что относительное количество циркулирующих Tc1 и Th1 у больных ОМЛ с тяжелой цитопенией на фоне химиотерапии было снижено, а показатели Th17 не отличались от показателей у здоровых людей [31]. При этом экзогенный ИЛ-17А, как правило, не влиял или оказывал незначительное влияние *in vitro* на пролиферацию клеток больных ОМЛ. Авторы делают вывод, что эффект интенсивной химиотерапии при ОМЛ для различных субпопуляций циркулирующих клеток разный, а Th17 могут влиять на бластные клетки при ОМЛ не напрямую, через ИЛ-17А, а посредством иммунорегуляторного воздействия.

## Факторы роста гемопоэтических клеток и передачи сигнала

ИЛ-6 — цитокин с плеiotропным действием, оказывающий различное влияние в том числе и на гемопоэтические клетки; он может конститутивно экспрессироваться бластными клетками при ОМЛ; показано выраженное повышение его уровня при ОМЛ/МДС [20]. Активация передачи сигнала от ИЛ-6 включает в себя димеризацию gp130 субъединицы рецептора ИЛ-6 с последующим вовлечением gp130-ассоциированных протеин-тирозинкиназ Jak1, Jak2 и Tyk2 и тирозин-фосфорилированием STAT-3. STAT-3 играет ключевую роль в переходе G1-фазы в S-фазу клеточного цикла посредством активации циклинов D2, D3, A и ингибирования p21 и p27 [32], и конститутивная активация STAT-3 наблюдалась примерно у 20% больных ОМЛ [33].

Лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FL) является важным цитокином, регулирующим гемопоэз [34]. Его рецептор, Flt3, экспрессирован на предшественниках миелоидных, лимфоидных и дендритных клеток и считается важным фактором роста и дифференцировки ряда гемопоэтических клеток. Активирующие мутации гена *FLT3* часто присутствуют у больных ОМЛ, и их наличие ассоциировано с худшим прогнозом. Изучение ответа *in vitro* на стимуляцию цитокинами бластных клеток у больных с отсутствием мутаций FLT3-ITD (FMS-подобных удвоений во внутреннем тандеме тирозинкиназы 3) и промежуточным цитогенетическим риском показало, что наиболее выраженный ответ наблюдался под воздействием ИЛ-3, GM-KCF и Г-KCF, однако лишь ответы на ИЛ-1 $\alpha$  и М-KCF оказались прогностическими факторами исхода лечения [35].

Nakase et al. [36] методом проточной цитометрии провели количественную оценку экспрессии рецепторов цитокинов IL-2R $\alpha$  (CD25), IL-2R $\beta$ , IL-3R $\alpha$ , IL-4R $\alpha$ , IL-5R $\alpha$ , IL-6R $\alpha$ , IL-7R $\alpha$ , общих  $\beta$ -цепи и  $\gamma$ -цепи, GM-CSF-R $\alpha$ , G-CSFR, c-fms, c-mpl, c-kit, FLT3 и GP130 бластными клетками, полученными у большой когорты взрослых больных ОМЛ ( $n = 767$ ), чтобы выявить возможное преобладание каких-либо из этих факторов и их клиническую значимость. Все изученные рецепторы цитокинов характеризовались различной степенью экспрессии на миелобластах, при этом уровень экспрессии IL-3R $\alpha$ , GM-CSFR $\alpha$ , IL-2R $\alpha$ ,  $\gamma$ c, c-kit и G-CSFR превышал (с широким диапазоном значений) 10 000 сайтов на одну клетку. По FAB-классификации GM-CSFR $\alpha$  и c-fms в основном экспрессировались у больных с М4/М5, G-CSFR — у больных с М3, а IL-2R $\alpha$  — у больных с не-М3 вариантом ОЛ. Повышение уровня экспрессии IL-3R $\alpha$ , GM-CSFR $\alpha$  и IL-2R $\alpha$  коррелировало с лейкоцитозом, что свидетельствует о роли этих рецепторов в прогрессии лейкозного процесса и исходах лечения.

У больных старше 60 лет более выраженная экспрессия этих рецепторов коррелировала с худшим ответом на стандартную химиотерапию, однако лишь экспрессия IL-2R $\alpha$  была ассоциирована с худшей общей выживаемостью. По мнению авторов, включив определение экспрессии IL-2R $\alpha$  в факторы стратификации цитогенетического риска, можно среди группы с промежуточным цитогенетическим риском выделить отдельную группу больных с достоверным риском развития нежелательных явлений. Что касается фенотипа, то маркер гемопоэтических клеток-предшественников CD34 достоверно коррелировал с более высокой экспрессией IL-2R $\alpha$  и c-kit, а также более низкой экспрессией GM-CSFR $\alpha$ . Это свидетельствует о том, что экспрессия перечисленных рецепторов зависит от степени незрелости клеток [36].

Обнаружение на бластных клетках больных ОМЛ крайне низкого (34 сайта на одну клетку) уровня экс-

прессии  $\beta$ -цепи рецептора ИЛ-2 [36], необходимого для передачи сигнала с помощью ИЛ-2 [37], свидетельствует об отсутствии ответа бластных клеток при ОМЛ на ИЛ-2. Эти результаты позволяют предположить, что IL-2R $\alpha$  играет иную роль, нежели остальные рецепторы ростовых факторов. Примечательно, что имелась тесная связь между экспрессией IL-2R $\alpha$  и молекул CD4, CD11b, CD11c и HLA-DR, а также IL-3R $\alpha$ . Полученные данные свидетельствуют о том, что бластные клетки больных ОМЛ с фенотипом IL-2R $\alpha$  могут иметь фенотип, подобный дендритным клеткам, что способствует межклеточным взаимодействиям [38]. В ряде исследований показано выраженное повышение уровня растворимого рецептора IL-2R $\alpha$  (sIL-2R) в сыворотке больных ОМЛ, бластные клетки которых экспрессировали IL-2R $\alpha$  [39]. Активная роль sIL-2R в биологических процессах описана также при лимфоме [40]. Этот рецептор связывается с ИЛ-2, образовавшийся комплекс способствует дифференцировке окружающих Т-лимфоцитов в регуляторные Т-лимфоциты. Аналогичная ситуация, которая может приводить к ускользанию от противолейкозного иммунного ответа, может развиваться в костномозговом микроокружении бластных клеток, экспрессирующих IL-2R $\alpha$  при ОМЛ. Это может оказаться крайне важным для понимания патогенеза неблагоприятного течения ОМЛ с фенотипом IL-2R $\alpha$ .

Исследования некоторых гемопоэтических цитокинов у больных с ОМЛ, не получавших лечения, показали, что у них в сыворотке в определенных количествах содержатся Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-3, fms-подобный лиганд тирозинкиназы 3 — Flt3-L 01 [41], ИЛ-3, ИЛ-6, тромбopoэтин, ФНО $\alpha$ , фактор стволовых клеток, c-kit лиганд [15], ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [42]. Показано, что их содержание может снижаться в ответ на химиотерапию по достижении полной гематологической ремиссии и/или повышаться на фоне тяжелых инфекционных осложнений [20, 43, 41].

## Молекулы адгезии

Активация передачи сигнала и предупреждение развития апоптоза как в нормальных, так и в злокачественных клетках может осуществляться также посредством взаимодействия между молекулами адгезии. Была найдена корреляция между экспрессией определенных молекул адгезии и исходом лечения при некоторых опухолевых заболеваниях, включая ОМЛ [44]. По мнению авторов, нарушения взаимодействия цитокинов и молекул адгезии могут непосредственно влиять на злокачественные клетки или опосредовано воздействовать на лейкогенез, нарушая функцию элементов стромы костного мозга.

Результаты оценки исходного содержания сывороточных цитокинов и молекул адгезии у больных ОМЛ различных возрастных групп показали, что с увеличением возраста больных снижается содержание ИЛ-12.

Больные вторичным ОМЛ были старше, отличались более высоким содержанием EGF и ИЛ-7 и сниженным содержанием E-селектина, ИЛ-12 и ИЛ-13 [19]. При гиперлейкоцитозе содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, TNF $\alpha$ , VCAM-1, ICAM-1, E-селектина и L-селектина было повышено, а IFN $\gamma$  и MCP-1 снижено. Больные, у которых не удалось достичь полной ремиссии после индукционной терапии, характеризовались более низким содержанием E-селектина и P-селектина. У больных из группы высокого риска было ниже содержание IFN $\gamma$ . Таким образом, способность некоторых субпопуляций лейкозных клеток вырабатывать цитокины, модулирующие микроокружение посредством стимуляции воспаления, приводит к активации эндотелиальных клеток и гиперэкспрессии молекул адгезии. По мнению авторов [19], гиперлейкоцитоз и вторичное происхождение заболевания являются основными факторами, воздействующими на профиль цитокинов и молекул адгезии у больных с вновь диагностированным ОМЛ.

При изучении молекул адгезии эндотелиального происхождения у больных ОМЛ, находящихся в активной фазе заболевания, была найдена корреляция между содержанием E-селектина и концентрацией лейкоцитов крови, а у находящихся в ремиссии — между содержанием P-селектина и концентрацией тромбоцитов крови [45]. Авторы полагают, что в присутствии миелобластов происходит активация эндотелиальных клеток.

Имеются данные о том, что экспрессия молекул адгезии VCAM-1 на стромальных клетках костного мозга у больных МДС была ниже, чем у здоровых людей. В то же время на мезенхимальных клетках больных ОЛ экспрессию VCAM-1 не выявляли [46]. Нарушение синтеза VCAM-1 в стромальных костномозговых клетках может приводить к потере связи кроветворных клеток со стромальным микроокружением в костномозговых нишах, в результате чего кроветворные клетки приобретают способность к неограниченному росту и происходит прогрессирование заболевания.

Взаимодействие костномозгового микроокружения и малигнизированных гемопоэтических клеток может приводить к защите последних от воздействия химиотерапии, как при ОМЛ, так и при МДС. Показано значимое ингибирующее действие мезенхимальных стромальных клеток при МДС на пролиферацию Т-лимфоцитов [47]. Авторы показали, что по сравнению с группой контроля мезенхимальные стромальные клетки больных ОМЛ с миелодиспластическими признаками характеризовались повышенной экспрессией гена ИЛ-6, тогда как у пациентов с *de novo* ОМЛ наблюдалось выраженное повышение уровня экспрессии генов VEGFA, CXCL12, RPGE2, IDO, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-32 и снижение экспрессии гена ИЛ-10 мезенхимальными стромальными клетками. ИЛ-32 регулирует пролиферацию стромальных клеток, об-

ладает хемотактическим потенциалом и участвует во взаимодействиях между стромальными и лейкозными клетками, что может приводить к развитию резистентности к химиотерапии.

Одно из больших семейств рецепторов клеточной адгезии представлено интегринами, которые играют важную роль в поддержании лейкозных клеток при ОМЛ. Альтернативный сплайсинг является важным механизмом увеличения функционального разнообразия интегринов, а растворимые молекулы  $\beta 3$ -субъединицы ( $s\beta 3$ ) выявлялись в сыворотке у некоторых категорий больных ОМЛ [48]. Показано также, что при ОМЛ увеличение содержания  $s\beta 3$ -интегринов приводит к усилению пролиферации НК-лимфоцитов, повышению продукции интерферона под воздействием ИЛ-2 и продукции ФНО $\alpha$ , экспрессии НК-клетками гранзима В и Fas-лиганда, а также усилению цитотоксической активности НК-лимфоцитов в отношении бластных клеток [49].

Исследование новой биологической функции ИЛ-10 как регулятора экспрессии молекул адгезии бластными клетками при ОМЛ показало, что воздействие ИЛ-10 на миелобластные клетки индуцировало экспрессию E-кадгерина, но не влияло на другие молекулы адгезии, такие как VLA4, CD29 и LFA1. Ингибирование экспрессии E-кадгерина посредством микро-РНК вызывало угнетение адгезии лейкозных клеток к мезенхимальным стволовым клеткам костномозгового происхождения и усиление противоопухолевого эффекта цитарабина [50].

## Хемокины

Хемокины — важные регуляторы многих биологических процессов, включая воспаление с активацией и локальным привлечением иммунокомпетентных клеток и ангиогенез как часть воспаления при канцерогенезе; кроме того, они выступают как связующее звено между системой свертывания крови и активацией воспаления/иммунитета [51]. Поэтому системные уровни различных хемокинов могут отражать локальные патологические процессы, а их динамика может быть использована при назначении терапии. Опыт, полученный у больных ОМЛ, показал, что определение системного профиля цитокинов в плазме и сыворотке может быть полезно как в диагностических, так и в прогностических целях.

Даже если клетки ОМЛ способны к конститутивной выработке ряда хемокинов, имеются данные о том, что их содержание в сыворотке у больных, не получавших лечения, не повышено [52]. Авторы показали, что уровни хемокинов с C-C motif лигандами (CCL) не различались (CCL3 у пожилых больных, CCL4, CCL11, CCL18) или были снижены (CCL3 и CCL5 у более молодых больных, CCL17) по сравнению с уровнями у здоровых людей. Единственное исключение составили хемокин CCL5, уровень ко-

торого был повышен у пожилых больных, и, возможно, CCL2, уровень которого был повышен в одном из трех анализировавшихся исследований. Напротив, уровень хемокинов семейства с C-X-C motif лигандами (CXCL), как правило, был повышен (CXCL8, CXCL10, CXCL12), и лишь CXCL5 был снижен у больных ОМЛ.

Цитогенетические нарушения в бластных клетках при ОМЛ оказывали лишь минимальное влияние на системный уровень хемокинов. Только для CCL2 была выявлена связь с цитогенетическими нарушениями, а моноцитарная дифференцировка была ассоциирована с профилем CCL2<sup>low</sup> CCL5<sup>low</sup> CXCL8<sup>high</sup> [53]. У больных с благоприятными цитогенетическими характеристиками уровень CCL2 был относительно низким, тогда как у пациентов с промежуточным и неблагоприятным кариотипом он был повышен в 5 и 6,67 раза соответственно. Для других цитокинов ассоциаций с цитогенетическими нарушениями не выявлено.

В то же время есть данные о высокой конститутивной выработке CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL1 и CXCL8, а также CCL13, CCL17, CCL22, CCL24 и CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11 в бластных клетках больных с *de novo* ОМЛ [24]. При этом их повышенная продукция не обязательно была ассоциирована с повышением системного уровня хемокинов, что отчасти может объясняться тем, что на системном уровне содержание этих факторов определяется балансом между их выработкой и связыванием или деградацией. Это показывает также, что системные уровни хемокинов не обязательно отражают локальные события в костномозговой цитокиновой сети.

Clarke et al. [54] изучали наличие связи между уровнем цитокинов в сыворотке перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (в том числе хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11 и CXCL5, CXCL8, CXCL10, CXCL11) и развитием тяжелых посттрансплантационных осложнений, включая раннюю полиорганную недостаточность или тяжелую острую реакцию «трансплантат против хозяина». У реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток исследовали уровень более 30 цитокинов. При этом была выявлена подгруппа больных со специфическим цитокиновым профилем и низкой частотой развития ранних посттрансплантационных осложнений. Эта подгруппа характеризовалась нарушением содержания некоторых растворимых медиаторов, в особенности повышением уровня медиаторов с иммуносупрессорным потенциалом, таких как G-CSF, HGF, антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) и рецептор 1-го типа TNF (TNFR1). Из хемокинов единственным фактором, изменение которого было характерным для данной подгруппы, являлся CCL2.

Результаты изучения связи между уровнем цитокинов до начала лечения и выживаемостью после интенсивной химиотерапии показали, что высокий уровень

ССL5 и низкий уровень ССL2 в сыворотке ассоциируются с увеличением выживаемости [24].

Наиболее широко изученным хемокином является CXCL12 (часто называемый фактором стромального происхождения 1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ), который считается гомеостатическим хемокином и конститутивно вырабатывается стромальными клетками костного мозга. CXCL12 связывается с CXCR4, и это взаимодействие позволяет удерживать гемопоэтические клетки-предшественники и лейкозные клетки в костном мозге и приводит к накоплению и персистенции костномозговых лейкозных клеток. Кроме того, при связывании CXCL12 с CXCR4 происходит фосфорилирование хемокинового рецептора, что является пусковым механизмом длительной активации сигнальных путей ERK и PI3K [55] и приводит к увеличению выживаемости лейкозных клеток. Повышенная экспрессия CXCR4 клетками ОМЛ является независимым прогностическим фактором и предиктором плохого прогноза при ОМЛ независимо от наличия мутации *FLT3* [56], однако если мутация *FLT3* присутствует, то экспрессия CXCR4 усиливается еще значительно [57].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что взаимодействие CXCL12/CXCR4 может играть ключевую роль в развитии лейкозного процесса при ОМЛ и определять исход лечения. Модуляция этого взаимодействия может служить возможным терапевтическим подходом к лечению ОМЛ. Поскольку ингибирование рецептора CXCL12 сенсibiliзирует клетки ОМЛ к воздействию химиотерапии, это может позволить достичь либо стандартного исхода при менее интенсивной химиотерапии и сниженном уровне токсичности, либо даже лучшего исхода без нанесения вреда больным от более агрессивных схем лечения. Важным преимуществом такого подхода может быть также индукция экспрессии CXCR4 в клетках, населяющих костный мозг [58].

## Генотип и продукция цитокинов

Содержание отдельных цитокинов и хемокинов в сыворотке зависит не только от стадии заболевания (впервые выявленное заболевание, ремиссия, рецидив) и особенностей больных, но и от наличия в генотипе больных различных аллельных вариантов генов, кодирующих высокую или низкую продукцию данных факторов.

Показано, что различные полиморфные варианты генов, кодирующих хемокин CXCL12 и его рецептор CXCR4, могут вносить свой вклад в различия в уровне экспрессии и активности комплекса CXCL12/CXCR4. Наличие генотипа СТ rs2228014 коррелировало с риском развития ОМЛ, но не с процессом поступления лейкозных клеток в кровотоки, тогда как такой же генотип в позиции rs1801157 и два указанных сочетания SNP (однонуклеотидных последовательностей, от англ. single nucleotide polymorphism) не демонстриро-

вали такой связи [59]. Вместе с тем в работе других исследователей не было обнаружено каких-либо связей между аллельными вариантами CXCL12 и увеличением риска развития ОМЛ и экстрамедуллярных лейкозных поражений [60].

По данным Wang et al. [61], в подгруппах больных ОМЛ различного риска отмечались различия в вариантах кодирующего ИЛ-1 $\beta$  гена *IL1B* (rs16944): в группе благоприятного цитогенетического прогноза была выше частота генотипа GA. Показано также, что содержание бластных клеток в костном мозге у больных с генотипами GG или GT гена *IL18* (rs1946518) было выше, чем у больных с TT-генотипом. Кроме того, наличие генотипа GT гена *IL18* (rs1946518) связано со статистически более низкой выживаемостью при ОМЛ. Эти данные свидетельствуют о возможности использования вариантов генов *IL1B* (rs16944) и *IL18* (rs1946518) в качестве предикторов при ОМЛ.

Результаты многоцентрового проспективного исследования, включавшего детей в возрасте до 18 лет с *de novo* ОМЛ, позволили выявить связь между рядом SNP и риском инфекционных осложнений. Аллель А гена *IL1B* (rs16944) был связан со снижением частоты микробиологически подтвержденной инфекции, а аллель G гена *IL10* (rs1800896) — с повышенным риском инфекций, вызванных грамположительными организмами [62]. Среди больных ОМЛ китайской популяции у лиц с генотипом СС *IL10* 819T/C (rs1800871) и с генотипом GG *IL10* 592A/G (rs1800872) наблюдался высокий риск развития ОМЛ, причем эти однонуклеотидные замены обладали синергичным эффектом [63].

Имеются данные, что у больных МДС аллельные варианты гена *IL10* могут быть связаны не с развитием заболевания, а с тяжестью его течения и прогнозом [64]. Статистически значимых различий в распределении генотипов, аллельных вариантов и гаплотипов *IL10* 1082 G/A, 819 C/T и 592 C/A между больными МДС и контрольной группой не было. Однако генотип *IL10* 592 СС, при котором наблюдается большая продукция ИЛ-10, был связан со снижением концентрации гемоглобина и худшим прогнозом по сравнению с больными, не имеющими этого аллельного варианта. Кроме того, группа больных с генотипом, при котором наблюдается большая продукция ИЛ-10 (ССС/ССС или АСС/ССС), характеризовалась более низкими показателями гемоглобина и меньшей выживаемостью.

У 71,1% больных ОМЛ наблюдалась гиперэкспрессия гена *FLT3*, при этом ее уровень коррелировал с относительным содержанием CD34+ клеток в костном мозге. Исходно повышенная экспрессия *FLT3* в клетках костного мозга снижалась после достижения ремиссии и оставалась ниже уровня детекции. Ее величина не зависела от аллельных вариантов промоторной области гена, кодирующего ИЛ-10. Сама по себе гиперэкспрессия *FLT3* значимо не влияла на общую выживаемость, однако в группе с генотипом *IL-10*

rs1800896 GA наблюдалась тенденция к более низкой общей выживаемости по сравнению с генотипом *IL10* rs1800896 GG [65]. Анализ полиморфизма гена *IL17F* (rs763780; A7488G) показал, что наличие одиночных мутаций G и гомозигот по GG ассоциировалось с развитием ОМЛ [66]. При этом связи отдельных аллельных вариантов генов *IL17*, *IL17A* и *IL23R* с развитием ОМЛ не выявлено [28].

## Заключение

Таким образом, приведенные в обзоре многочисленные данные о цитокинах и их участии в появлении, развитии и элиминации опухолевых клеток при миелоидных лейкозах являются отнюдь не однородными, а, напротив, противоречивыми и подчас взаимоисключающими. До некоторой степени примирить эти противоречия позволяет концепция иммуноредактирования опухолей, согласно которой клетки иммунной системы в процессе канцерогенеза могут трансформироваться опухолью и начать активно содействовать ее росту [67]. Процесс иммуноредактирования имеет три стадии. Первая из них — элиминация, когда клетки иммунной системы активируются и инициируют противоопухолевый иммунный ответ, в том числе путем выработки различных медиаторов (ИФН $\gamma$ , ФНО, ИЛ-12, различные хемокины и т. д.). Опухолевые клетки, пережившие стадию элиминации, достигают второй стадии — равновесия, когда иммунная система уже не может полностью уничтожить опухоль, но еще в состоянии эффективно ограничивать ее рост. Третья стадия процесса иммуноредактирования — избегание, на которой клетки опухоли путем мутаций и последующего отбора приобретают способность избегать уничтожения, появляются клетки-иммуносупрессоры, активно подавляющие иммунный ответ, и опухоль становится уже малочувствительной к активности клеток иммунной системы, более того, обращает их активность себе на пользу [68].

В настоящее время установлено, что процесс «перепрограммирования» клеток иммунной системы обратим, в связи с чем реактивация иммунного ответа является одним из самых перспективных направлений в онкоиммунологии [69]. Какая роль в этих процессах отведена цитокинам, еще предстоит выяснить. Однако благодаря исследованиям последних лет удалось показать, что цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между кроветворной, иммунной системами и растущей опухолью. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевого иммунитета, направленного на элиминацию опухолевых клеток, с другой стороны, синтезируются опухолевыми клетками и участвуют в прогрессии и метастазировании опухолей [4]. Очевидно, что они могут выступать в роли медиаторов всех многообразных проявлений как процесса иммуноредактирования, так и процесса реактивации клеток. По

мере накопления фактических данных, несомненно, придет и более полное понимание роли цитокинов в регуляции процессов лейкогенеза, а также возможности их применения в качестве терапевтических противоопухолевых средств.

## Сведения об авторах

Глазанова Татьяна Валентиновна (Glazanova T. V.), д. м. н., гл. н. с. лаборатории иммуногематологии, tatyana-glazanova@yandex.ru

Розанова Ольга Егоровна (Rozanova O. E.), д. б. н., в. н. с. лаборатории иммуногематологии, olgaroz@mail.ru

Павлова Ирина Евгеньевна (Pavlova I. E.), д. м. н., в. н. с. лаборатории иммуногематологии, dr\_pavlova\_irina@mail.ru

Бубнова Людмила Николаевна (Bubnova L. N.), д. м. н., проф., руководитель лаборатории иммуногематологии, lnububnova@mail.ru

## Литература

- Кадагидзе ЗГ. Цитокины. Практическая онкология. 2003;4:131–9.
- Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. Фолиант. СПб; 2008.
- Чечина ОЕ, Биктасова АК, Сазонова ЕВ, Жукова ОБ, Прохоренко ТС, Крат ИВ и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. Бюллетень сибирской медицины. 2009;8:67–72.
- Лысенко ОВ, Занько СН. Цитокины и sFAS-лиганд при гиперпластических процессах и полипах эндометрия. Проблемы репродукции. 2010;5:31–5.
- Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004;3:16–22.
- Фрейдлин ИС, Тотолян АА. Клетки иммунной системы III–IV. Наука. СПб; 2001.
- Примаков СВ, Матлан ВЛ, Барилка ВА, Шалай ОА, Логинский ВЕ. Фактор некроза опухолей при остром лейкозе. Онкология. 2015;17:17–21.
- Азнабаева ЛФ, Плотникова СВ, Сафуанова ГШ. Предикторы системного воспаления у больных острым лейкозом. Российский иммунологический журнал. 2014;8:499–502.
- Лубкова ОН, Цветаева НВ, Момотюк КС, Белкин ВМ, Манаква ТЕ. Экспрессия VCAM-1 на стромальных клетках из костного мозга больных миелодиспластическими синдромами. Бюл. экп. биол. мед. 2011;151:17–20.

Остальные источники см. в References.

## References

- Carswell E, Old L, Kassel R. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Nat Acad Sci USA. 1975;72:3666–70.
- Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. Cellular Immunology. 1974;12:150–59. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(74\)90066-5](https://doi.org/10.1016/0008-8749(74)90066-5)
- Kadagidze ZG. Cytokines. Prakticheskaja Onkologija. 2003;4:131–9 (in Russian).
- Ketlinskiy SA, Simbirtsev AS. Cytokines. Foliant. St.Petersburg; 2008 (in Russian).
- Chechina OYe, Biktasova AK, Sazonova YeV, Zhukova OB, Prokhorenko TS, Krat IV et al. The role of cytokines in redox-dependent

- regulation of apoptosis. *Bjulleten' Sibirskoj Meditsiny*. 2009;8:67–72 (in Russian).
6. Neuhoff S, Moers J, Rieks M, Grunwald T, Jensen A, Dermietzel R et al. Proliferation, differentiation and cytokine secretion of human umbilical cord blood-derived mononuclear cells in vitro. *Exp Hematol*. 2007;35:1119–31.
  7. Lysenko OV, Zan'ko SN. Cytokines and sFas-ligand in endometrial hyperplasia and endometrial polyps. *Problemy Reproduksii*. 2010;5:31–5 (in Russian).
  8. Simbirtsev AS. Cytokines – classification and biologic functions. *Citokiny i Vospalenie*. 2004;3:16–22 (in Russian).
  9. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulations by cytokines. *Drug News Perspect*. 2005;18:243–9. DOI:10.1358/dnp.2005.18.4.908658
  10. Freydlin IS, Totolyan AA. Cells of the immune system III–IV. Nauka. St. Petersburg; 2001 (in Russian).
  11. Kupsa T, Horacek J, Jebavy L. The role of cytokines in acute myeloid leukemia: a systematic review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012;156:291–301.
  12. Zeh H, Winikoff S, Landsittel D, Gorelik E, Marrangoni A, Velikokhatnaya L. Multianalyte profiling of serum cytokines for detection of pancreatic cancer. *Cancer Biomark*. 2005;1:259–69.
  13. Kornblau S, Tibes R, Qiu Y, Chen W, Kantarjian H, Andreeff M et al. Functional proteomic profiling of AML predicts response and survival. *Blood*. 2009;113:154–64.
  14. Brenner A, Tvedt T, Nepstad I, Rye K, Hagen K, Reikvam H et al. Patients with acute myeloid leukemia can be subclassified based on the constitutive cytokine release of the leukemic cells; the possible clinical relevance and the importance of cellular iron metabolism. *Exp Opin Ther Targets*. 2017;21:357–69.
  15. Van Etten R, Baker S, Rane S, Reddy E. Aberrant cytokine signaling in leukemia. *Oncogene*. 2007;26:6738–49.
  16. Birkenkamp K, Esselink M, Kruijer W, Vellenga E. Differential effects of interleukin-3 and interleukin-1 on the proliferation and interleukin-6 protein secretion of acute myeloid leukemic cells; the involvement of ERK, p38 and STAT5. *Eur Cytokine Netw*. 1999;10:479–90.
  17. Carey A, Edwards D, Eide C, Newell L, Traer E, Medeiros B et al. Identification of interleukin-1 by functional screening as a key mediator of cellular expansion and disease progression in acute myeloid leukemia. *Cell Reports*. 2017;18:3204–18. doi:10.1016/j.celrep.2017.03.018
  18. Meyers C, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104:788–93.
  19. Kupsa T, Vasatova M, Karesova I, Zak P, Horacek JM. Baseline serum levels of multiple cytokines and adhesion molecules in patients with acute myeloid leukemia: results of a pivotal trial. *Exp Oncol*. 2014;36:252–7.
  20. Hsu H, Lee Y, Tsai W, Jiang M, Ho CH, Ho CK et al. Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Oncology*. 2002;63:64–9.
  21. Primak SV, Matlan VL, Barilka VA, Shalay OA, Loginskiy VE. The tumor necrosis factor in acute leukemia. *Oncology (Onkologija)*. 2015;17:17–21 (in Russian).
  22. Panteli K, Hatzimichael E, Bouranta P, Katsaraki A, Seferiadis K, Stebbing J et al. Serum interleukin (IL)-1, IL-2, sIL-2R $\alpha$ , IL-6 and thrombopoietin levels in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 2005;130:709–15.
  23. Aguayo A, Kantarjian H, Estey E, Giles F, Verstovsek S, Manshouri T et al. Plasma vascular endothelial growth factor levels have prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia but not in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2002;95:1923–30.
  24. Kornblau S, McCue D, Singh N, Chen W, Estrov Z, Coombes K. Recurrent expression signatures of cytokines and chemokines are present and are independently prognostic in acute myelogenous leukemia and myelodysplasia. *Blood*. 2010;116:4251–61. doi: 10.1182/blood-2010-01-262071
  25. Aznabaeva LF, Plotnikova SV, Safuanova GS. Predictors of systemic inflammation in patients with acute leukemia. *Russian Journal of Immunology (Rossijskij Immunologicheskij Zhurnal)*. 2014;17:499–502 (in Russian).
  26. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of Th17 cells. *Nature*. 2008;453:1051–7.
  27. Abousamra N, Salah El-Din M, Helal R. Prognostic value of Th17 cells in acute leukemia. *Med Oncol*. 2013;30:732. doi: 10.1007/s12032-013-0732-3
  28. Zhu B, Zhang J, Wang X, Chen J, Li C. Correlation between acute myeloid leukemia and IL-17A, IL-17F, and IL-23R gene polymorphism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:5739–43.
  29. Wu C, Wang S, Wang F, Chen Q, Peng S, Zhang Y. Increased frequencies of T helper type 17 cells in the peripheral blood of patients with acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Immunol*. 2009;158:199–204.
  30. Tian T, Yu S, Wang M, Yuan C, Zhang H, Ji C et al. Aberrant T helper 17 cells and related cytokines in bone marrow microenvironment of patients with acute myeloid leukemia. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:915873.
  31. Ersvaer E, Liseth K, Skavland J, Gjertsen BT, Bruserud O. Intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia differentially affects circulating TC1, TH1, TH17, and Treg cells. *BMC Immunol*. 2010;11:38. doi:10.1186/1471-2172-11-38
  32. Fukada T, Ohtani T, Yoshida Y, Shirogane T, Nishida K, Nakajima K et al. STAT3 orchestrates contradictory signals in cytokine induced G1 to S cell-cycle transition. *EMBO J*. 1998;17:6670–7.
  33. Chaudhari S, Desai J, Adam A, Mishra P. Jak/Stat as a novel target for treatment of leukemia. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6:1–7.
  34. Tsapogas P, Mooney C, Brown G, Rolink A. The cytokine Flt3-ligand in normal and malignant hematopoiesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1115. doi:10.3390/ijms18061115
  35. Estrov Z, Black R, Sleath P, Harris D, Van Q, LaPushin R et al. Effect of interleukin-1 beta converting enzyme inhibitor on acute myelogenous leukemia progenitor proliferation. *Blood*. 1995;86:4594–602.
  36. Nakase K, Kita K, Kyo T, Ueda T, Tanaka I, Katayama N. Prognostic relevance of cytokine receptor expression in acute myeloid leukemia: interleukin-2 receptor  $\alpha$ -chain (CD25) expression predicts a poor prognosis. *PLOS ONE*. 2015; September 16. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128998>
  37. Malek T. The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:453–79. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
  38. Derolf A, Laane E, Bjorklund E, Saft L, Bjorkholm M. Dendritic cells in bone marrow at diagnosis and after chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia. *Scand J Immunol*. 2014;80:424–31. doi/10.1111/sji.12223/pdf
  39. Nakase K, Kita K, Kyo T, Tsuji K, Katayama N. High serum levels of soluble interleukin-2 receptor in acute myeloid leukemia: correlation with poor prognosis and CD4 expression on blast cells. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:e306–9. doi: 10.1016/j.canep.2012.03.011

40. Yang Z-Z, Grote D, Ziesmer S, Manske M, Witzig T. Soluble IL-2R $\alpha$  facilitates IL-2-mediated immune responses and predicts reduced survival in follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118:2809–20. doi: 10.1182/blood-2011-03-340885
41. Bruserud O, Foss B, Petersen H. Hematopoietic growth factors in patients receiving intensive chemotherapy for malignant disorders: Studies of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), interleukin-3 (IL-3) and Flt-3 ligand (Flt3L). *Eur Cytokine Netw*. 2001;12:231–8.
42. Tajima N, Fukui K, Uesato N. JTE-607, a multiple cytokine production inhibitor, induces apoptosis accompanied by an increase in p21<sup>waf1/cip1</sup> in acute myelogenous leukemia cells. *Cancer Sci*. 2010;101:774–81.
43. Tsimberidou A, Estey E, Wen S, Pierce S, Kantarjian H, Albitar M et al. The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2008;113:1605–13.
44. Konopleva M, Jordan C. Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting. *Clin Oncol*. 2011;29:591–9.
45. Kupsa T, Vanek J, Zak P, Jebavy L, Horacek J. Serum levels of soluble adhesion molecules in newly diagnosed acute myeloid leukemia and in complete remission suggest endothelial cell activation by myeloblasts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161:92–9. doi: 10.5507/bp.2016.054
46. Lubkova ON, Tzvetaeva NV, Momotyuk KS, Belkin VM, Manakova TE. VCAM-1 expression on bone marrow stromal cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Bull Exp Biol Med*. 2011;151:17–20 (in Russian).
47. Lopes MR, Pereira JK, de Melo Campos P, Machado-Neto JA, Traina F, Saad ST et al. De novo AML exhibits greater microenvironment dysregulation compared to AML with myelodysplasia-related changes. *Sci Rep*. 2017;7:40707. doi:10.1038/srep40707
48. Skaik Y, Vahlsing S, Goudeva L, Eiz-Vesper B, Battermann A, Blasczyk R et al. Secreted beta3-integrin enhances natural killer cell activity against acute myeloid leukemia cells. *PLoS ONE*. 2014;9:e98936.
49. Johansen S, Brenner A, Bartaula-Brevik S, Reikvam H, Bruserud O. The possible importance of  $\beta$ 3 integrins for leukemogenesis and chemoresistance in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*. 2018;19:251. doi:10.3390/ijms19010251
50. Nishioka C, Ikezoe T, Pan B, Xu K, Yokoyama A. MicroRNA-9 plays a role in interleukin-10-mediated expression of E-cadherin in acute myelogenous leukemia cells. *Cancer Sci*. 2017;108:685–95. <https://doi.org/10.1111/cas.13170>
51. Reikvam H, Fredly H, Kittang A, Bruserud O. The possible diagnostic and prognostic use of systemic chemokine profiles in clinical medicine – the experience in acute myeloid leukemia from disease development and diagnosis via conventional chemotherapy to allogeneic stem cell transplantation. *Toxins (Basel)*. 2013;5:336–62. doi:10.3390/toxins5020336
52. Bruserud O, Rynningen A, Olsnes AM. Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells. *Haematologica*. 2007;92:332–41.
53. Fredly H, Reikvam H, Gjertsen B, Bruserud O. Disease-stabilizing treatment with all-trans retinoic acid and valproic acid in acute myeloid leukemia: Serum hsp70 and hsp90 levels and serum cytokine profiles are determined by the disease, patient age, and anti-leukemic treatment. *Am J Hematol*. 2012;87:368–76. doi: 10.1002/ajh.23116
54. Clarke C, Smyth M. Calreticulin exposure increases cancer immunogenicity. *Nat Biotechnol*. 2007;25:192–3. doi:10.1038/nbt0207-192
55. Tilton B, Ho L, Oberlin E, Loetscher P, Baleux F, Clark-Lewis I et al. Signal transduction by CXC chemokine receptor 4. Stromal cell derived factor 1 stimulates prolonged protein kinase B and extracellular signal-regulated kinase 2 activation in T lymphocytes. *J Exp Med*. 2000;192:313–24.
56. Konoplev S, Rassidakis G, Estey E, Kantarjian H, Liakou C, Juany X et al. Overexpression of CXCR4 predicts adverse overall and event-free survival in patients with unmutated FLT3 acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Cancer*. 2007;109:1152–6.
57. Rombouts E, Pavic B, Lowenberg B, Ploemacher R. Relation between CXCR-4 expression, Flt3 mutations, and unfavorable prognosis of adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004;104:550–7.
58. Niedermeier M, Hennessy B, Knight Z, Henneberg M, Hu J, Kurtova A et al. Isoform-selective phosphoinositide 3'-kinase inhibitors inhibit CXCR4 signaling and overcome stromal cell-mediated drug resistance in chronic lymphocytic leukemia: a novel therapeutic approach. *Blood*. 2009;113:5549–57.
59. Zheng Q, Shuai X, Ye Y, Jin Y, Jiang N, Chen X et al. The role of polymorphisms of stromal-derived factor-1 and CXC receptor 4 in acute myeloid leukemia and leukemia cell dissemination. *Gene*. 2016;588:103–8.
60. El-Ghany H, El-Saadany Z, Bahaa N, Ibrahim N, Hussien S. Stromal cell derived factor-1 (CXCL12) chemokine gene variant in myeloid leukemias. *Clin Lab*. 2014;60:735–41.
61. Wang H, Hua M, Wang S, Yu J, Chen C, Zhao X et al. Genetic polymorphisms of IL-18 rs1946518 and IL-1 $\beta$  rs16944 are associated with prognosis and survival of acute myeloid leukemia. *Inflamm Res*. 2017;66:249–58.
62. Sung L, Dix D, Cellot S, Gillmeister B, Ethier MC, Roslin NM et al. Single nucleotide polymorphism in IL-1B is associated with infection risk in paediatric acute myeloid leukaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:563.e9–17.
63. Fei C, Yao XM, Sun Y, Gu XZ, Yu LQ, Lai X. Interleukin-10 polymorphisms associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *Genet Mol Res*. 2015;14:925–30.
64. Kazamatsu T, Saitoh T, Minato Yu, Shimizu H, Yokohama A, Tsukamoto N et al. Polymorphisms of IL-10 affect the severity and prognosis of myelodysplastic syndrome. *Eur J Hematol*. 2016;96:245–51.
65. Kim M, Kim J, Kim JR, Han E, Park J, Lim J et al. FLT3 expression and IL-10 promoter polymorphism in acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1. *Mol Biol Rep*. 2015;42:451–6.
66. Wrobel T, Gebura K, Wysoczanska B, Jazwiec B, Dobrzynska O, Mazur G et al. IL-17F gene polymorphism is associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1551–5. doi:10.1007/s00432-014-1674-7
67. Dunn G, Ikeda H, Bruce A, Koebel C, Uppaluri R, Bui J et al. Interferon gamma and cancer immunoediting. *Immunol Res*. 2005;32:231–45.
68. Teng MW, Galon J, Fridman WH, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *J Clin Invest*. 2015;125:3338–46. <https://doi.org/10.1172/JCI80004>
69. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Immunol*. 2010;11:889–96. doi:10.1038/ni.1937

# ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА (АНАЛИЗ СЕМИ СЛУЧАЕВ)

## Polycythemia vera in children and adolescents (analysis of seven cases)

Ершов Н. М.<sup>1</sup>, Гаскова М. В.<sup>1</sup>, Панферова А. В.<sup>1</sup>, Ольшанская Ю. В.<sup>1</sup>, Углова Т. А.<sup>2</sup>, Калинина И. И.<sup>1</sup>, Плясунова С. А.<sup>1</sup>, Масчан А. А.<sup>1</sup>, Сметанина Н. С.<sup>1,3</sup>

Ershov N. M.<sup>1</sup>, Gaskova M. V.<sup>1</sup>, Panferova A. V.<sup>1</sup>, Olshanskaya Yu. V.<sup>1</sup>, Playsunova S. A.<sup>1</sup>, Uglova T. A.<sup>2</sup>, Kalinina I. I.<sup>1</sup>, Maschan A. A.<sup>1</sup>, Smetanina N. S.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>1</sup> Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of Republic Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of the Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой группу клональных гемопозитических расстройств стволовых клеток, характеризующихся aberrантной пролиферацией одной или нескольких миелоидных линий. У больных моложе 20 лет ХМПЗ встречаются крайне редко, например, истинная полицитемия (ИП) — примерно 2 случая на 10 млн в год. Истинная распространенность ИП и стандарты терапии больных детского возраста не определены.

**Цель.** Анализ выявленных случаев ИП у больных моложе 20 лет и создание алгоритма выбора терапии.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 7 больных с ИП в возрасте до 18 лет (от 3 месяцев до 14 лет), из них 6 мальчиков и 1 девочка. Больным выполнялись общеклинические исследования, морфологическое, гистологическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования костного мозга, ультразвуковые исследования органов брюшной полости и сосудов. Циторедуктивная терапия проводилась пегилированным интерфероном, а при отсутствии ответа — руксолитинибом.

**Результаты.** В дебюте заболевания у всех больных выявлена спленомегалия различной степени, общее количество лейкоцитов  $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ , количество ней-

### ABSTRACT

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a group of clonal hematopoietic disorders of stem cells characterized by aberrant proliferation of one or more myeloid lines. MPNs are extremely rare in patients younger than 20 years old, for example, polycythemia vera (PV) is about 2 cases per 10 million people per year. The true prevalence of PV and treatment standards for pediatric patients are not defined. The goal is to analyze the identified cases of polycythemia vera (PV) in patients younger than 20 years and create an algorithm for the choice of therapy.

**Materials and methods.** The analysis of 7 patients with PV at the age under 18 years (3 months — 14 years), 6 of them are boys and 1 is girl. The patients underwent general clinical studies, morphological, histological, cytogenetic, molecular genetic studies of the bone marrow, ultrasound studies of the abdominal organs and vessels. Cyto-reductive therapy was performed with pegylated interferon, and in the absence of a response — ruxolitinib.

**Results.** In the debut of the disease, splenomegaly of various degrees was detected in all patients, the total number of leukocytes (WBC)  $> 10.0 \times 10^9/\text{L}$ , the number of neutrophils  $6.2\text{—}13.5 \times 10^9/\text{L}$ , the number of red blood cells (RBC)  $5.6\text{—}8.9 \times 10^{12}/\text{L}$ , in 4 patients — platelet count (PLT)  $> 1000 \times 10^9/\text{L}$  ( $1103\text{—}3000 \times 10^9/\text{L}$ ). No cases of throm-

трофилов  $6,2-13,5 \times 10^9/\text{л}$ , количество эритроцитов  $5,6-8,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , у 4 больных количество тромбоцитов было  $> 1000 \times 10^9/\text{л}$  ( $1103-3000 \times 10^9/\text{л}$ ). Случаев тромбоза или кровоточивости ни у кого отмечено не было. В 100% случаев выявлена мутация гена *JAK2* (6 больных с мутацией *JAK2V617F*, 1 больной с мутацией в экзоне 12 гена *JAK2* с.1613\_1616delACAAinsT). Аллельная нагрузка в дебюте заболевания составляла 14–33% ( $n = 4$ ) и 35–66% ( $n = 3$ ). При терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a (peg-IFN  $\alpha$ -2a) полный ответ на терапию был достигнут в 2 случаях, частичный ответ — еще в 2 случаях, в одном из них терапия была прекращена в связи с выраженной токсичностью. Терапия второй линии (руксолитиниб) проводилась 3 больным у которых через 6 месяцев была достигнута частичная ремиссия (снижение гематокрита до менее 45% без кровопусканий). Переносимость руксолитиниба была удовлетворительной, каких-либо нежелательных явлений, требовавших снижения дозы или полной отмены, отмечено не было.

**Заключение.** Учитывая крайнюю редкость ИП у больных моложе 18 лет, а также отсутствие результатов длительного наблюдения (исходы заболевания: частота прогрессии в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз), необходимо продолжить сбор информации о больных с дебютом заболевания ранее 18 лет. У больных моложе 18 лет в качестве первой линии циторедуктивной терапии целесообразно использовать peg-IFN  $\alpha$ -2a, при отсутствии ответа и/или в случае непереносимости препарата переходить на вторую линию терапии — руксолитиниб, при отсутствии ответа или прогрессии фиброза в костном мозге (MF2 и более) единственным методом, приводящим к излечению, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

**Ключевые слова:** истинная полицитемия; диагностика; лечение; пегилированный интерферон; руксолитиниб; дети

**Для цитирования:** Ершов Н. М., Гаськова М. В., Панферова А. В., Ольшанская Ю. В., Углова Т. А., Калинина И. И., Плясунова С. А., Масчан А. А., Сметанина Н. С. Истинная полицитемия у больных детского и подросткового возраста (анализ семи случаев). Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 363–371  
doi: 10.25837/HAT.2019.83.50.005

**Для корреспонденции:** Сметанина Наталия Сергеевна, д. м. н., профессор, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
Электронная почта: nataliya.smetanina@fnkc.ru

basis or bleeding were noted. In 100% of cases, a mutation was detected in the *JAK2* gene (6 patients with the mutation *JAK2V617F*, 1 patient with a mutation in exon 12 of the *JAK2* gene p.1613\_1616delACAAinsT). The allelic load in the debut of the disease was 14–33% ( $n = 4$ ) and 35–66% ( $n = 3$ ). With pegylated interferon  $\alpha$ 2 (peg-IFN  $\alpha$ -2a) therapy, a full response to therapy was obtained in 2 cases, a partial response — in 2 cases, in one of them the therapy was discontinued due to pronounced toxicity. Second-line therapy (ruxolitinib) was performed in 3 patients and after 6 months partial remission was achieved in the form of a hematocrit decrease of less than 45% without bloodletting. The tolerability of ruxolitinib is satisfactory; no adverse events requiring dose reduction or complete withdrawal were noted.

**Conclusion.** Considering the extremely rare occurrence of PV in patients younger than 18 years of age, as well as the results of long-term follow-up (disease outcomes: frequency of progression in acute myeloid leukemia or myelofibrosis), it is necessary to continue collecting information on patients with debut of the disease earlier than 18 years. For patients younger than 18 years old, it is advisable to use peg-IFN  $\alpha$ -2a as the first line of cytoreductive therapy, in the absence of response and/or in case of intolerance to peg-IFN  $\alpha$ -2a, switch to the second line of therapy, ruxolitinib, in the absence of response or progression of bone marrow fibrosis (MF2 and more) it is necessary to consider the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells as the only curative method.

**Keywords:** polycythemia vera; diagnostics; treatment; pegylated interferon; children

**For citation:** Ershov N. M., Gaskova M. V., Panferova A. V., Olshanskaya Yu. V., Playsunova S. A., Uglova T. A., Kalinina I. I., Maschan A. A., Smetanina N. S. Polycythemia vera in children and adolescents (analysis of seven cases). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i Transfuziologiya*). 2018; 63(4): 363–371 (in Russian).  
doi: 10.25837/HAT.2019.83.50.005

doi: 10.25837/HAT.2019.83.50.005

**For correspondence:** Nataliya S. Smetanina, Doctor of Medical Sciences, professor, deputy director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technology at Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117997, Russian Federation, E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru

**Information about authors:**

Ershov N. M.; <http://orcid.org/0000-0003-2677-367X>  
Gaskova M. V.; <http://orcid.org/0000-0002-3277-9018>  
Panferova A. V.; <http://orcid.org/0000-0002-8580-3499>  
Olshanskaya Yu. V.; <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>  
Playsunova S. A.; <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>  
Uglova T. A.; <https://orcid.org/0000-0002-4986-610X>  
Kalinina I. I.; <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>  
Maschan A. A.; <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>  
Smetanina N. S.; <http://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 24.12.2018

**Financial disclosure.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 16 May 2018

Accepted 24 Dec 2018

## Введение

Миелопролиферативные новообразования — это заболевания клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация миелоидного ростка. К классическим Ph<sup>-</sup>негативным хроническим миелопролиферативным заболеваниям (ХМПЗ) относятся: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) [1—3]. Общие характеристики, которые их объединяют, включают гиперклеточность костного мозга, склонность к тромбозам и геморрагиям, риск лейкозной трансформации и развитие фиброза в ткани костного мозга в процессе эволюции заболевания, а также появление очагов экстрамедуллярного кроветворения [2—4]. Молекулярный патогенез ХМПЗ в большинстве случаев связан с мутациями трех генов, участвующих в JAK-STAT сигнальном пути: гена янус-киназы (тирозин-киназы) *JAK2*, гена рецептора тромбопоэтина *MPL* и гена калретикулина *CALR*. У взрослых больных с ИП мутация гена *JAK2* встречается более чем в 95% случаев [2, 4]. Случаи ХМПЗ без мутаций в вышеперечисленных генах называют тройными негативными (ТН), в среднем они составляют 10—15% всех случаев ХМПЗ у взрослых [3, 5].

У молодых больных (моложе 21 года) ХМПЗ встречаются крайне редко. В литературе приводятся ограниченные данные о случаях ИП у детей, их частота составляет примерно 2 случая в год на 10 млн человек моложе 20 лет [6]. Как и у взрослых, ИП чаще развивается у лиц мужского пола (соотношение больных мужского и женского пола составляет 2:1), медиана возраста составляет 16 лет [7]. Классические мутации у детей встречаются существенно реже, чем у взрослых. В немногочисленных литературных источниках данные о мутации гена *JAK2* у детей при ИП сильно разнятся: некоторые авторы говорят о 27—38% случаев [7—9], другие о 100%, аналогично взрослым [10]. Однако в последнем исследовании [10] число проанализированных больных составляло всего 8 человек. Ни один из авторов не заявил о мутациях генов *MPL* или *CALR* при ИП у детей.

Исторически сложилось так, что диагностические критерии Ph<sup>-</sup>негативных ХМПЗ были разработаны для взрослых больных и уже впоследствии применены к детям [3, 11, 12]. Аналогичным образом из рекомендаций для взрослых были экстраполированы подходы к лечению [7—10, 13—18]. Однако в последнее время в нескольких исследованиях были выявлены важные раз-

личия между взрослыми больными и больными моложе 20 лет с ИП, ЭТ и ПМФ. Например, мутация *JAK2V617F* у детей встречается гораздо реже [7—10]. Несмотря на малочисленность данных о ХМПЗ у детей, создается впечатление, что особенности патогенеза и клинические исходы у них и у взрослых больных существенно различаются, а значит, должны различаться и подходы к диагностике и терапии [7—10]. В настоящее время нет ни международных, ни национальных клинических рекомендаций по ведению больных с ИП моложе 20 лет.

Целью настоящего исследования был анализ выявленных случаев ИП у больных моложе 18 лет и разработка алгоритма выбора терапии.

## Материалы и методы

### Больные

Под наблюдением находятся 7 больных с ИП моложе 18 лет, из них 6 мальчиков и 1 девочка, медиана возраста, в котором было выявлено заболевание, составила 7 лет (от 3 месяцев до 14 лет). Диагноз ИП устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ 2016 [3, 12].

У всех больных заболевание было заподозрено случайно педиатрами по месту жительства, обратившими внимание на повышение концентрации гемоглобина сверх референтных значений, при проведении планового обследования, включавшего общий анализ крови. Лишь у одной больной выявлена скрытая форма ИП.

### Терапия

Учитывая отсутствие каких-либо рекомендаций по лечению ИП у больных моложе 20 лет, неизбежный риск прогрессии заболевания в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз в молодом возрасте (до 40 лет), потенциальное тератогенное действие гиброксикарбамида, в качестве циторедуктивной терапии первой линии было решено использовать препараты *peg-INF α-2a* в виде монотерапии, в качестве терапии второй линии — сочетание *peg-INF α-2a* с анагрелидом или монотерапию руксолитинибом.

Препараты *peg-INF α-2a* вводили в дозе 1 мкг/кг в неделю подкожно. При отсутствии ответа через 12 недель дозу увеличивали до 2 мкг/кг, при отсутствии эффекта в течение 6 мес терапии больных переводили на вторую линию терапии: либо добавление анагрелида при условии частичного ответа (снижение гематокрита до менее 45% без проведения кровопусканий), либо

при непереносимости  $\text{reg-} \text{INF} \alpha\text{-}2\text{a}$  и/или гематокрите более 45% без кровопусканий — руксолитиниб в дозе 15 мг 2 раза в сутки.

Больные, отказавшиеся от терапии интерферонами, получали руксолитиниб в дозе 15 мг 2 раза в сутки, при условии, что им исполнилось 10 лет.

Для оценки ответа на проводимую терапию использовались общепринятые критерии 2009 г. [3, 19]:

- полный ответ: гематокрит < 40% без кровопусканий, количество тромбоцитов  $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ , количество лейкоцитов  $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ , нормальные размеры селезенки при магнитно-резонансной или компьютерной томографии, отсутствие симптомов (микроциркуляторные нарушения, зуд, головная боль);
- частичный ответ: гематокрит < 45% без кровопусканий или ответ по трем и более критериям.

Первая оценка ответа производилась через 12 недель терапии, затем через 6 месяцев и далее 1 раз в 6 месяцев.

Первая оценка ответа производилась через 12 недель терапии, затем через 6 месяцев и далее 1 раз в 6 месяцев.

## Методы исследования

### Цитогенетическое исследование

Кариотипирование проводили после краткосрочного культивирования клеток согласно общепринятым методикам [20]. Исследование методом FISH с использованием ДНК-зонда Vysis LSI BCR/ABL dual color dual fusion translocation probe проводили согласно инструкции фирмы-производителя (Abbott Molecular Inc, США).

### Выделение ДНК

Родители как законные представители больных подписали информированное согласие на выделение и анализ ДНК. ДНК выделяли из суспензий мононуклеаров периферической крови и костного мозга, нормализованных до  $2 \times 10^6$  клеток, на приборе MagNaPure LC 2.0 (Roche Diagnostics Ltd., Швейцария) с использованием набора MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I и с помощью набора InnuPrep (Analytic Jena, Германия).

### Секвенирование по Сэнгеру

Для секвенирования фрагмента гена *JAK2* был использован 2x буфер MasterMix OneTaq Hot start (NEB, США). Праймеры, использованные для секвенирования участков гена *JAK2*, — экзон 14 [21], экзон 12 [22] — приведены в табл. 1.

**Таблица 1.** Праймеры, использованные для секвенирования гена *JAK2* [21, 22]

**Table 1.** Primers used for sequencing *JAK2* [21, 22]

JAK2 (14ex) forward 5'-TGGCAGAGAGAATTTTCTGAACT-3'
JAK2 (14ex) reverse 5'-TGTTTGGGCATTGTAACCTTC-3'
JAK2 (12ex) forward 5'-CTCCTCTTTGGAGCAATTC-3'
JAK2 (12ex) reverse 5'-GAGAACTGGGAGTTGCGATA-3'

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в объеме 25 мкл на приборе T100 Thermal Cycler (BioRad, США). Протокол ПЦР включает следующие этапы: денатурация при 95 °C — 3 мин, далее 40 циклов со следующими параметрами: 95 °C — 20 с, 60 °C — 20 с, 72 °C — 40 с, и заключительный этап удлинения цепи ДНК — 5 мин при 72 °C.

Очистка продуктов ПЦР проводилась с помощью набора ферментов ExS-Pure (Nimagen, Нидерланды).

Секвенирование по Сэнгеру проводилось на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием стандартного протокола (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems).

## Результаты

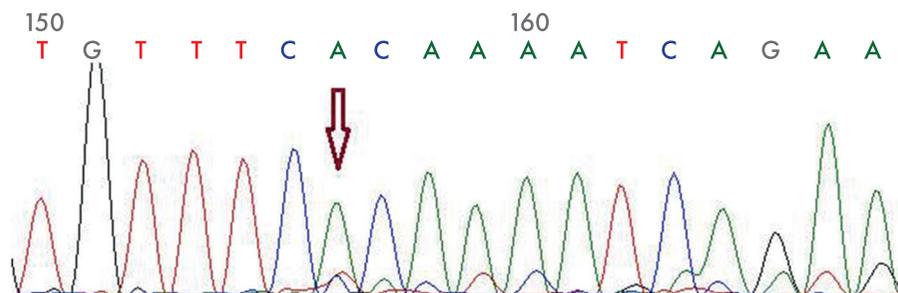
Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Первые клинические проявления заболевания отмечены в возрасте от 3 месяцев до 14 лет (медиана 7 лет), на момент настоящего исследования длительность заболевания составляла от 3 до 11 лет (медиана 4 года).

При цитогенетическом исследовании патологии ни в одном случае выявлено не было. У всех больных при молекулярно-генетическом исследовании была выявлена мутация гена *JAK2*. В шести случаях это была типичная мутация *JAK2V617F* (с.1849G>T), в одном случае (больной ВДВ) была обнаружена комплексная мутация в экзоне 12 гена (с.1613\_1616delACAAinsT), приводящая к сдвигу рамки считывания в процессе трансляции (p.His538\_Lys539delinsLeu) (рис. 1).

Аллельная нагрузка в дебюте заболевания у четверых больных составляла 14—33% и у трех — 35—66%,

**Рисунок 1.** Результаты секвенирования гена *JAK2* больного ВДВ: комплексная мутация в экзоне 12 (с.1613\_1616delACAAinsT), приводящая к сдвигу рамки считывания в процессе трансляции (p.His538\_Lys539delinsLeu). Стрелкой обозначено начало сдвига рамки считывания.

**Figure 1.** Mutation in exon 12 of the *JAK2* gene (с.1613\_1616delACAAinsT), leading to a shift in the reading frame during translation of triplets in a protein (p.His538\_Lys539delinsLeu). The arrow indicates the beginning of the shift of the reading frame.



**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных  
**Table 2.** Clinical characteristics of the patients

Больной Patient	Пол Gender	Возраст первых прояв- лений Age of manifes- tation	Длитель- ность заболе- вания, лет Duration of disease, years	ЈАК2 аллель- ная нагруз- ка, % ЈАК2 allelic burden, %	Печень / Селе- зенка Liver / Spleen	Селезен- ка ниже края ребер- ной дуги, см Spleen palpa- tion, cm	Лейко- циты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	Нейтро- филы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutro- philes, $\times 10^9/\text{L}$	Эритро- циты, $\times 10^{12}/\text{л}$ RBC, $\times 10^{12}/\text{L}$	Тромбо- циты, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{L}$	Гема- токрит, % Hema- tocrit, %
ВДВ	М M	14 лет	3	14	N/+	0	14	8,1	7,27	350	64
МВР	М M	3 мес.	11	55	+/+	2	20	13,5	5,7	3000	42
ЗДВ	М M	6 лет	11	35	+/**	10	15	11,2	7,88	1200	54
СНС	М M	13 лет	4	33	+/**	10	10	7,5	6,44	587	46
ФТД	М M	8 лет	4	30	+/+	1,5	12	7,2	7,6	670	52
КАА	М M	7 лет	11	66	+/**	9	11,1	8	8,09	1103	55
ККП	Ж F	9 лет	3	27	+/+	2	10	6,2	5,6	2100	54

N — нормальные размеры; + — увеличение по данным лучевой визуализации; \*\* — значительное увеличение по данным лучевой визуализации.  
N — norm; + — enlarged on imaging studies; \*\* — significantly enlarged on imaging studies; PLT — platelets; RBC — red blood cells; WBC — white blood cells.

причем у последних спленомегалия в дебюте заболевания была выражена существенно сильнее.

Несмотря на повышение количества тромбоцитов в дебюте заболевания до более чем  $1000 \times 10^9/\text{л}$  ( $1103—3000 \times 10^9/\text{л}$ ) у 4 больных, эпизодов тромбоза (венозного или артериального) отмечено не было. Ни в одном случае не наблюдалось кровоточивости.

При просмотре препаратов костного мозга отмечено наличие умеренного количества свободно лежащего нейтрального жира, элементов стромы (остеобласты, остеокласты, эндотелиальные клетки). Размеры нейтрофильного и эритроидного ростков оставались в пределах референсных значений, или отмечалась тенденция к их сужению. Явлений диспоза в клетках нейтрофильного ряда не выявлено. В клетках эритроидного ряда у больных ЗДВ и ФТД выявлены черты мегалобластности при ускоренной гемоглобинизации.

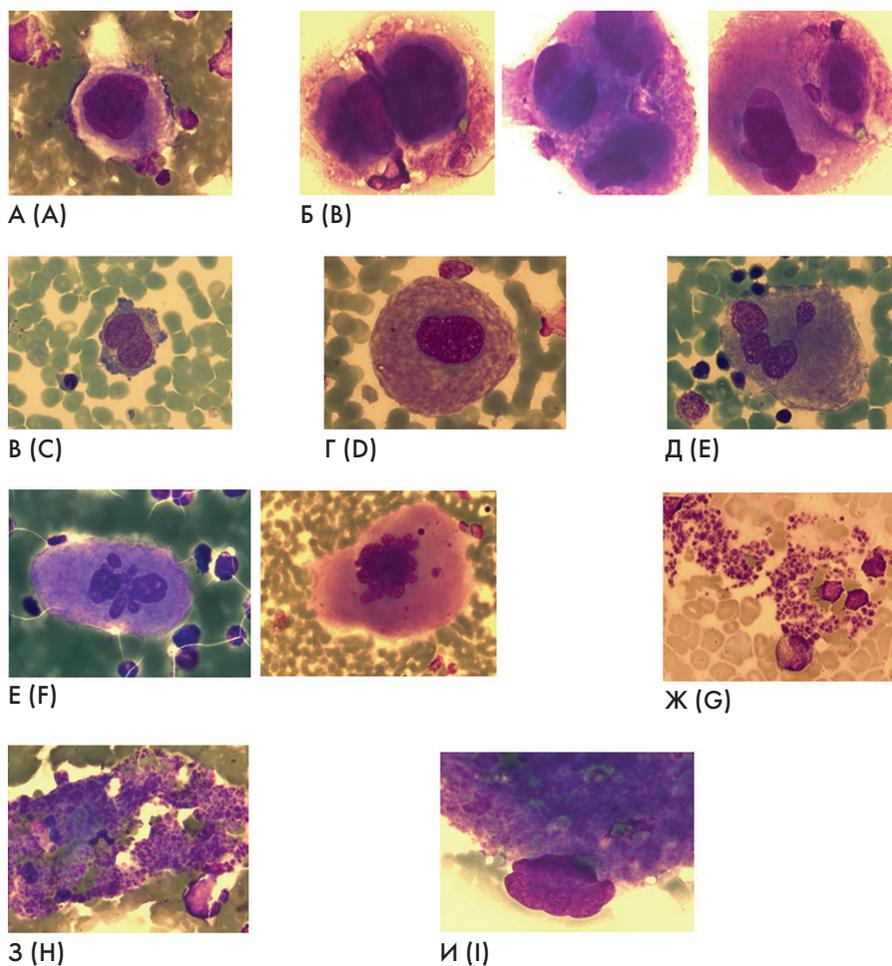
При исследовании костного мозга повышенная клеточность пунктата отмечалась у одного больного (ЗДВ), у остальных пунктаты были нормоклеточными с выраженной гиперплазией мегакариоцитарного ростка. Количество мегакариоцитов в пределах просмотренного материала на одном препарате варьировало от 40 до 210 клеток, клетки располагались как

разрозненно (рис. 2, А), так и скоплениями (рис. 2, Б). У большинства больных в составе преобладали мегакариоциты микрогенерации (рис. 2, В). Мегакариоциты средних и крупных размеров имели тенденцию к гиполобулярности (рис. 2, Г и 2, Д), крупные клетки с глубокодольчатым ядром (рис. 2, Е) найдены в пунктатах больных ККП и КАА. Максимальный размер крупных мегакариоцитов составил до 113 мкм, что не выходит за пределы референсных значений.

Во всех случаях при просмотре препаратов костного мозга отмечалось наличие множественных скоплений свободнолежащих тромбоцитов (рис. 2, Ж). У больного МВР свободнолежащие тромбоциты располагались в виде крупных пластов (рис. 2, З), на фоне которых видны «голые» ядра мегакариоцитов (рис. 2, И).

При гистохимической окраске костного мозга ретикулиновый фиброз в дебюте заболевания отсутствовал (MF0—MF1), по мере течения заболевания лишь у одного больного отмечена прогрессия до MF2 (больной МВР) при длительности заболевания более 10 лет.

Учитывая отсутствие каких-либо рекомендаций по лечению ИП у больных моложе 20 лет и ранее описанные случаи использования флеботомии, назначения гидроксикарбамида и препаратов интерферона  $\alpha$  (INF  $\alpha$ -2a) детям с ХМПЗ, у пяти наших больных



**Рисунок 2.** Аномалии мегакариоцитарного роста костного мозга, выявленные у детей с ИП (окраска по Романовскому). **А** — свободно лежащий мегакариоцит (ув. × 500 раз); **Б** — варианты скопления мегакариоцитов (ув. × 500 раз); **В** — микроформа мегакариоцита (ув. × 500 раз); **Г** — мононуклеарный мегакариоцит (ув. × 500 раз); **Д** — гиполобулярный мегакариоцит; **Е** — примеры крупных мегакариоцитов с глубоколобчатым ядром (ув. × 200 раз); **Ж** — скопления свободнолежащих тромбоцитов (ув. × 500 раз); **З** — пластиы свободнолежащих тромбоцитов (ув. × 200 раз); **И** — «голое» ядро мегакариоцита на фоне тромбоцитарного агрегата (ув. × 1000 раз).

**Figure 2.** Abnormal megakaryocytes in children with PV (Romanowsky staining). **A** — free-lying megakaryocyte (incr. × 500); **B** — variants of accumulation megakaryocytes (incr. × 500); **C** — microform of megakaryocyte (incr. × 500); **D** — mononuclear megakaryocyte (incr. × 500); **E** — hypolobated megakaryocyte (incr. × 500); **F** — megakaryocytes with deep-lobed nucleus (incr. × 500); **G, H** — accumulation of free-lying platelets (incr. × 200); **I** — «naked» nucleus of megakaryocyte in the thick of platelets accumulation (incr. × 1000).

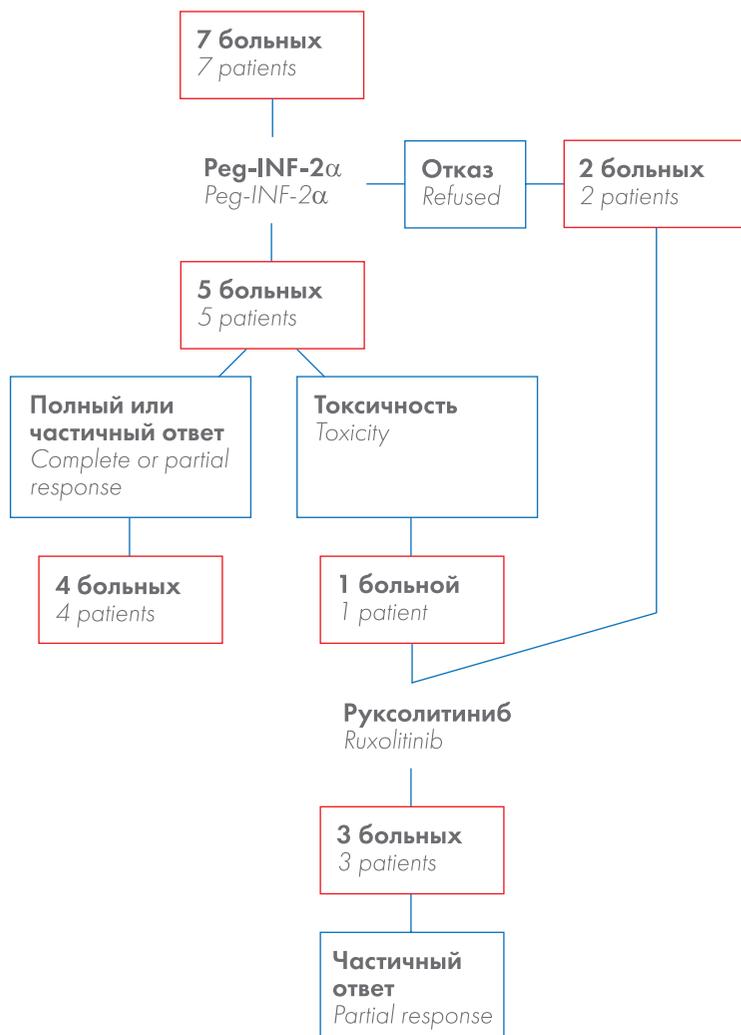
терапию начали с рег- $\text{INF } \alpha\text{-2a}$  (для снижения иньекционной нагрузки на ребенка) в дозе 1 мкг/кг/нед. Использованный нами диапазон доз соответствовал дозам в ранее опубликованном клиническом исследовании эффективности и безопасности пегилированного интерферона при ИП [11–15]. Полный ответ на терапию был достигнут в 2 случаях (больные ВДВ и ФТД), в двух случаях (больные КАА и ККП) отмечен частичный ответ (гематокрит менее 45% без кровопусканий, нормализация числа лейкоцитов, существенное сокращение размеров селезенки) (рис. 3). В одном случае (больной МВР) терапия была прекращена в связи с выраженной токсичностью (тяжелые психические нарушения вплоть до суицидальных наклонностей), в двух оставшихся случаях (больные ЗДВ и СНС) терапия интерфероном не проводилась в связи с отказом от нее родителей.

Таким образом, терапия второй линии (руксолитиниб) была начата у троих больных с исходной аллельной нагрузкой 32–39% в дозе 30 мг/сут в два приема, как описано Vannucchi et al. [16]. Во всех случаях через 6 месяцев был достигнут частичный ответ в виде снижения гематокрита до менее 45% без кровопусканий, нормализации числа лейкоцитов, сокращения размеров селезенки (но не до нормы). В двух случаях

длительность терапии составила 1 год (больные ЗДВ и МВР с длительностью заболевания 11 лет), в одном случае — 2 года (больной СНС с длительностью заболевания 4 года). При контрольном гистологическом исследовании костного мозга (ежегодно после начала терапии руксолитинибом) нарастания ретикулинового фиброза не отмечено. Переносимость руксолитиниба удовлетворительная, каких-либо нежелательных явлений, требовавших снижения дозы или полной отмены препарата, отмечено не было.

## Обсуждение

Медиана возраста больных в нашей серии составила 7 лет, что существенно ниже, чем упоминается в литературе (10 и 16 лет в сериях случаев из 8, 11 и 8 больных) [7–9]. В нашей серии наблюдений в дебюте заболевания клинические симптомы были лишь у одного больного (больной СНС) в виде периодических головных болей, в то время как у больных старше 20 лет характерная симптоматика (зуд, головная боль, слабость, эритромиялгия рук и ног, парестезии, потеря массы тела, поты) в дебюте встречается в 80% случаев. Аналогичное наблюдение высказали Giona et al. [7] при анализе 10 случаев ИП у детей. При ИП нередко встречаются тромбозы и кровотечения (около 30 и



**Рисунок 3.** Алгоритм терапии детей, больных ИП.  
**Figure 3.** Treatment protocol for children with PV.

8% случаев соответственно) [23–26], чего не было ни в одном из наших случаев, в том числе при длительном наблюдении (11 лет в трех случаях); это согласуется с литературными данными для больных моложе 18 лет [7–10]. Вместе с тем у наших больных спленомегалия различной степени выраженности в дебюте заболевания выявлялась при пальпации в 6 из 7 случаев (при инструментальном исследовании в 100% случаев), а в литературе описана только в трети случаев [7–10], что может быть отчасти обусловлено малым числом наших наблюдений. При анализе лабораторных показателей обращает на себя внимание более высокое число тромбоцитов у наших больных (медиана  $1103 \times 10^9/\text{л}$  ( $350–3000 \times 10^9/\text{л}$ )), чем в ранее описанных случаях:  $494 \times 10^9/\text{л}$  ( $166–991 \times 10^9/\text{л}$ ) [7, 9, 10].

У всех наших больных было выявлено повреждение гена *JAK2*, аналогично наблюдениям Cario et al. [10], описавших ИП у 8 больных детского возраста. Другие исследователи сообщают о мутациях этого гена в приблизительно 30% случаев ИП [7, 9]. В одном из

наших случаев (больной МВР) ИП была диагностирована в возрасте 3 месяцев; вероятно, заболевание развилось еще внутриутробно. Kelly et al. [27] описали подобный случай, диагностированный у ребенка 7 месяцев.

В описанных сериях наблюдений в качестве терапии для больных со спленомегалией использовалась циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом или интерфероном  $\alpha$ , в одном случае успешно проведена неродственная совместимая трансплантация гемопоэтических клеток [7–10]. У наших больных в дебюте были спленомегалия, лейкоцитоз ( $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ ), количество тромбоцитов более  $1000 \times 10^9/\text{л}$  (в 5 из 7 случаев). Для терапии первой линии мы выбрали  $\text{INF } \alpha\text{-2a}$ , а для уменьшения инъекционной нагрузки на ребенка — пегилированную форму. Ответ на терапию  $\text{reg-IFN } \alpha\text{-2a}$  был получен в 50% случаев при хорошей переносимости препарата, что согласуется с результатами длительного клинического применения этой формы  $\text{INF } \alpha\text{-2a}$  [15–17]. В оставшихся 3 случаях из 7 лечение проводилось руксолитинибом, позволившем достичь полной клинической ремиссии; длительность терапии составила 1–2 года, лечение не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями, что также согласуется с результатами Vannucchi et al. [18].

## Заключение

Учитывая, что ИП крайне редко встречается у больных моложе 20 лет, отсутствие стандартов терапии, а также результатов длительного наблюдения (исход заболевания: частота прогрессии в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз), необходимо продолжить сбор информации о больных с дебютом заболевания ранее 20 лет. У больных моложе 18 лет целесообразно в качестве первой линии циторедуктивной терапии использовать  $\text{reg-IFN } \alpha\text{-2a}$ , при отсутствии ответа и в случае непереносимости препарата переходить на вторую линию циторедуктивной терапии — руксолитиниб, при отсутствии ответа или прогрессии фиброза в костном мозге (MF2 и более) единственным методом, приводящим к излечению, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

## Сведения об авторах

Ершов Николай Михайлович (Ershov N. M.), врач-гематолог отделения стационара краткосрочного лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; 4268516@gmail.com

Гаскова Марина Владимировна (Gaskova M. V.), лаборант-исследователь лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», marina.gaskova@fccho-moscow.ru

**Панферова Агнесса Владимировна** (Panferova A. V.), к. б. н., ст. н. с. лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», a.panfyorova@gmail.com

**Ольшанская Юлия Вячеславовна** (Olshanskaya Yu. V.), к. м. н., заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», yuliya.olshanskaya@fccho-moscow.ru

**Плясунова Светлана Александровна** (Plasunova S. A.), к. м. н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», plyasunova@yandex.ru

**Углова Татьяна Алексеевна** (Uglova T. A.), к. м. н., заведующая лабораторией клинических исследований, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь, 223053, Минская обл., д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43; druglova@mail.ru

**Калинина Ирина Игоревна** (Kalinina I. I.), к. м. н., врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», burbir@mail.ru

**Масчан Алексей Александрович** (Maschan A. A.), д. м. н., профессор, член-кор. РАН, директор института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», amaschan@mail.ru

**Сметанина Наталия Сергеевна** (Smetanina N. S.), д. м. н., профессор, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; nataliya.smetanina@fnkc.ru

## Литература

2. Меликян АЛ, Суборцева ИН. Биология миелолифолиферативных новообразований Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016;9:314–25.  
3. Меликян АЛ, Туркина АГ, Ковригина АМ, Суборцева ИН, Судариков АБ, Соколова МА и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолифолиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). Гематология и трансфузиология. 2017;62:25–60.

23. Суборцева ИН, Колошейнова ТИ, Пустовая ЕИ, Егорова ЕК, Ковригина АМ, Плискунова ЮВ и др. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8:397–412.

Остальные источники см. в References.

## References

- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22:14–22.
- Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of Myeloproliferative Malignancies. *Clinical Oncohematology (Klinicheskaya Gematologia)*. 2016;9:326–35. (In Russian)
- Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Subortseva IN, Sudarikov AB, Sokolova MA et al. Clinical recommendations for diagnoses and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2016). *Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2017;62:25–60. (In Russian)
- Grinfeld J, Nangalia J, Green AR. Molecular determinants of pathogenesis and clinical phenotype in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2017;102:2–12.
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010;24:1128–38.
- McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematological oncology*. 1997;15:173–89.
- Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012;119:2219–27.
- Hofmann I. Myeloproliferative Neoplasms in Children. *J Hematop*. 2015;8:143–57.
- Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:1048–53.
- Cario H, Schwarz K, Herter JM, Komrska V, McMullin MF, Minkov M et al. Clinical and molecular characterisation of a prospectively collected cohort of children and adolescents with polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2008;142:622–6.
- Michiels JJ, Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997;23:339–47.
- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8:15.
- Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109:5104–11.
- Berlin NI. Polycythemia vera: diagnosis and treatment 2002. *Expert review of anticancer therapy*. 2002;2:330–6.
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood*. 2006;108:2037–40.

16. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112:3065–72.
17. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Knopleva M et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e165–75.
18. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426–35.
19. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113:4829–33.
20. Czepulkowski B, Bhatt B, Rooney D. Malignancy and acquired abnormalities. Vol. 2. Oxford University Press. New York. 1992. Analysis of chromosomes from bone marrow and leukaemic blood. In: *Human cytogenetics. A practical approach*; pp. 1–25.
21. Jaradat SA, Khasawneh R, Kamal N, Matalka I, Al-Bishtawi M, Al-Sweedan S et al. Analysis of JAK2V617F mutation in Jordanian patients with myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015;8:160–6.
22. Jones AV, Cross NCP, White HE, Green AR, Scott LM. Rapid identification of JAK2 exon 12 mutations using high resolution melting analysis. *Haematologica*. 2008;93:1560–4.
23. Subortseva IN, Kolosheinova TI, Pustovaya EI, Egorova EK, Kovrigina AM, Pliskunova YuV et al. Polycythemia vera: literature review and own data. *Clinical Oncohematology (Klinicheskaya Gematologia)*. 2015;8:397–412. (In Russian)
24. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23:2224–32.
25. Coucelo M, Caetano G, Sevivas T, Santos SA, Fidalgo T, Bento C et al. JAK2V617F allele burden is associated with thrombotic mechanisms activation in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *Int J Hematol*. 2014;99:32–40.
26. Michiels JJ. Myeloproliferative and thrombotic burden and treatment outcome of thrombocythemia and polycythemia patients. *World J Crit Care Med*. 2015;4:230–9.
27. Kelly K, McMahon C, Langabeer S, Eliwan H, O'Marcaigh A, Smith OP. Congenital JAK2V617F polycythemia vera: where does the genotype-phenotype diversity end? *Blood*. 2008;112:4356–7.

# КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

## Clinical guidelines for red blood cell transfusion

Аксельрод Б. А.<sup>1</sup>, Балашова Е. Н.<sup>2</sup>, Баутин А. Е.<sup>3</sup>,  
Баховадinov Б. Б.<sup>4</sup>, Бiryukova Л. С.<sup>5</sup>, Буланов А. Ю.<sup>6</sup>,  
Быстрых О. А.<sup>2</sup>, Виноградова М. А.<sup>2</sup>, Галстян Г. М.<sup>5</sup>,  
Гапонова Т. В.<sup>5</sup>, Головкина Л. Л.<sup>5</sup>, Гороховский В. С.<sup>17</sup>,  
Еременко А. А.<sup>1</sup>, Жибурт Е. Б.<sup>7</sup>, Журавель С. В.<sup>8</sup>,  
Кохно А. В.<sup>5</sup>, Кузьмина Л. А.<sup>5</sup>, Кулабухов В. В.<sup>9</sup>,  
Купряшов А. А.<sup>10</sup>, Лубнин А. Ю.<sup>11</sup>, Мазурок В. А.<sup>3</sup>,  
Меньшугин И. Н.<sup>3</sup>, Минеева Н. В.<sup>12</sup>, Михайлова Е. А.<sup>5</sup>,  
Никитин Е. А.<sup>13</sup>, Оловникова Н. И.<sup>5</sup>, Ошоров А. В.<sup>11</sup>,  
Певцов Д. Э.<sup>4</sup>, Попцов В. Н.<sup>14</sup>, Рогачевский О. В.<sup>2</sup>,  
Салимов Э. Л.<sup>15</sup>, Титков К. В.<sup>2</sup>, Трахтман П. Е.<sup>16</sup>, Троицкая В. В.<sup>5</sup>,  
Федорова Т. А.<sup>2</sup>, Фидарова З. Т.<sup>5</sup>, Цветаева Н. В.<sup>5</sup>, Чжао А. В.<sup>9</sup>,  
Шестаков Е. Ф.<sup>7</sup>

Akselrod B. A.<sup>1</sup>, Balashova E. N.<sup>2</sup>, Bautin A. E.<sup>3</sup>,  
Bakhovadinov B. B.<sup>4</sup>, Biryukova L. S.<sup>5</sup>, Bulanov A. Yu.<sup>6</sup>,  
Bystrykh O. A.<sup>2</sup>, Vinogradova M. A.<sup>2</sup>, Galstyan G. M.<sup>5</sup>,  
Gaponova T. V.<sup>5</sup>, Golovkina L. L.<sup>5</sup>, Gorokhovskiy V. S.<sup>17</sup>,  
Eremenko A. A.<sup>1</sup>, Zhiburt E. B.<sup>7</sup>, Zhuravel S. V.<sup>8</sup>,  
Kokhno A. V.<sup>5</sup>, Kuzmina L. A.<sup>5</sup>, Kulabukhov V. V.<sup>9</sup>,  
Kupryashov A. A.<sup>10</sup>, Lubnin A. Yu.<sup>11</sup>, Mazurok V. A.<sup>3</sup>,  
Menshugin I. N.<sup>3</sup>, Mineeva N. V.<sup>12</sup>, Mihailova E. A.<sup>5</sup>,  
Nikitin E. A.<sup>13</sup>, Olovnikova N. I.<sup>5</sup>, Oshorov A. V.<sup>11</sup>,  
Pevtsov D. E.<sup>4</sup>, Poptsov V. N.<sup>14</sup>, Rogachevskiy O. V.<sup>2</sup>,  
Salimov E. L.<sup>15</sup>, Titkov K. V.<sup>2</sup>, Trakhtman P. E.<sup>16</sup>, Troitskaya V. V.<sup>5</sup>,  
Fedorova T. A.<sup>2</sup>, Fidarova Z. T.<sup>5</sup>, Tsvetaeva N. V.<sup>5</sup>, Chzhao A. V.<sup>9</sup>,  
Shestakov E. F.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва

<sup>7</sup> ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>8</sup> ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», Москва

<sup>9</sup> ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва

<sup>10</sup> ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

<sup>11</sup> ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

<sup>12</sup> ФГБУ Рос НИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>13</sup> ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ», Москва

<sup>14</sup> ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

<sup>15</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>16</sup> ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>17</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

<sup>1</sup> Petrovsky National Research Centre of Surgery

<sup>2</sup> V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

<sup>4</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

<sup>5</sup> National Research Center for Hematology, Moscow

<sup>6</sup> City municipal hospital 52, Moscow

<sup>7</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

<sup>8</sup> N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

<sup>9</sup> A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow

<sup>10</sup> Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow

<sup>11</sup> Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow

<sup>12</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of St Petersburg, Saint Petersburg

<sup>13</sup> S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

<sup>14</sup> V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

<sup>15</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>16</sup> Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>17</sup> Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk

## РЕЗЮМЕ

Принимая во внимание возможные посттрансфузионные реакции и осложнения, необходимо придерживаться строгих показаний к переливанию эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК).

**Цель** настоящих рекомендаций — представить основные виды ЭСК и показания к их применению у различных категорий больных.

**Методы.** Методические подходы основываются на мнении ведущих российских экспертов, данных опубликованных в литературе рандомизированных исследований, изучавших сроки хранения, порог концентрации гемоглобина и клинические показания для трансфузии ЭСК.

**Результаты.** Проект клинических рекомендаций рассмотрен 1 октября 2018 г. на Первом конгрессе российских трансфузиологов (г. Владивосток). В рекомендациях представлены основные типы ЭСК, сроки их хранения, условия транспортировки, показания к трансфузии ЭСК у различных категорий больных (в акушерстве, неонатологии, гематологии, кардиологии, кардиохирургии, нейрохирургии, нефрологии, при острой массивной кровопотере, при сепсисе, септическом шоке, при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов).

**Заключение.** Рекомендации предназначены для врачей различных специальностей, администраторов здравоохранения, студентов медицинских учебных заведений.

**Ключевые слова:** анемия; эритроцитосодержащие компоненты донорской крови; эритроцитная масса; эритроцитная взвесь; эритроцитная взвесь лейкоредуцированная; отмытые эритроциты; облученные эритроциты; эритроцитная взвесь размороженная, отмытая

**Для цитирования:** Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов донорской крови. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 372–435

doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006

**Для корреспонденции:** Гапонова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по трансфузиологии.

Электронная почта: gaponova.tatj@yandex.ru

## ABSTRACT

Adherence to proper indications for red blood cells (RBC) transfusion is essential because of its potential adverse effects and costs of therapy.

**Aim** of these recommendations is to summarize typed of RBC concentrates and indications for RBC transfusions among different categories of the patients.

**Methods.** The methodological approaches are based on the recommendations of the Russian expert council (leading specialists of the Russian Federation) and literature search for randomized clinical trials evaluating RBC storage duration, hemoglobin thresholds and clinical indications for RBC transfusion without language restrictions.

**Results.** The draft clinical guidelines were reviewed on February 1, 2018 at First Russian Transfusiology Congress of the (Vladivostok). The main types of RBC concentrates, storage duration, *transport conditions* and indications for RBC transfusions are presented. The indications for RBC transfusions are analyzed for various clinical conditions (in obstetrics, neonatology, hematology, cardiology, neurosurgery, nephrology, in patients with sepsis and septic shock, patients with acute blood loss, in patients after hematopoietic stem cell and organ transplantation).

**Conclusion.** The recommendations are intended for *doctors of various specialties, health administrators, medical students.*

**Keywords:** anemia; RBC components; RBC concentrate; RBC suspension; leukoreduced RBC; washed RBC concentrates; apheresis RBC, irradiated RBC concentrates; cryopreserved RBC concentrates

**For citation:** *Clinical guidelines for red blood cell transfusion.* Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2018; 63(4):372–435 (in Russian).

doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006

**For correspondence:** Tat'yana V. Gaponova, MD, PhD deputy director, head of transfusion service in National Research Center for Hematology, E-mail: gaponova.tatj@yandex.ru

**Information about authors:**

Akselrod B. A.; <http://orcid.org/0000-0002-4434-3123>

Balashova E. N.; <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Bautin A. E.; <http://orcid.org/0000-0001-5031-7637>

Bakhovadinov B. B.; <http://orcid.org/0000-0001-7813-2028>

Biryukova L. S.; <http://orcid.org/0000-0003-1098-8406>

Bulanov A. Yu.; <http://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

Bystrykh O. A.; <http://orcid.org/0000-0001-7472-4683>

Vinogradova M. A.; <http://orcid.org/0000-0003-2651-1442>

Galstyan G. M.; <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Gaponova T. V.; <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Golovkina L. L.; <http://orcid.org/0000-0002-9423-2640>

Gorokhovskiy V. S.; <http://orcid.org/0000-0002-1858-314X>

Eremenko A. A.; <http://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Zhiburt E. B.; <http://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

Zhuravel S. V.; <http://orcid.org/0000-0002-9992-9260>

Kokhno A. V.; <http://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Kuzmina L. A.; <http://orcid.org/0000-0001-6201-6276>  
 Kulabukhov V. V.; <http://orcid.org/0000-0003-1769-7038>  
 Kupryashov A. A.; <http://orcid.org/0000-0001-7673-4762>  
 Lubnin A. Yu.; <http://orcid.org/0000-0003-2595-5877>  
 Mazurok V. A.; <http://orcid.org/0000-0003-3917-0771>  
 Menshugin I. N.; <http://orcid.org/0000-0002-5088-951X>  
 Mineeva N. V.; <http://orcid.org/0000-0001-7137-8877>  
 Mihailova E. A.; <http://orcid.org/0000-0003-1074-8963>  
 Nikitin E. A.; <http://orcid.org/0000-0002-2490-1263>  
 Olovnikova N. I.; <http://orcid.org/0000-0003-0876-5414>  
 Oshorov A. V.; <http://orcid.org/0000-0002-3674-252X>  
 Pevtsov D. E.; <http://orcid.org/0000-0001-9240-2768>  
 Poptsov V. N.; <http://orcid.org/0000-0003-2910-9571>  
 Rogachevskiy O. V.; <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>  
 Salimov E. L.; <http://orcid.org/0000-0003-3329-5434>  
 Titkov K. V.; <http://orcid.org/0000-0003-4431-3343>  
 Trakhtman P. E.; <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>  
 Troitskaya V. V.; <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>  
 Fedorova T. A.; <http://orcid.org/0000-0001-6714-6344>  
 Fidarova Z. T.; <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>  
 Tsvetaeva N. V.; <http://orcid.org/0000-0002-0977-215X>  
 Chzhao A. V.; <http://orcid.org/0000-0002-0204-8337>  
 Shestakov E. F.; <http://orcid.org/0000-0003-1214-4493>

**Финансирование.** Работа не имела спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.09.2018

Принята к печати 15.10.2018

**Financial disclosure.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no conflict of interest.

Received 15 Sep 2018

Accepted 15 Oct 2018

## Список сокращений

**HLA (Human Leukocyte Antigens)** — человеческий лейкоцитарный антиген

**Ig** — иммуноглобулин

**АД** — артериальное давление

**АИГА** — аутоиммунная гемолитическая анемия

**ВГВ** — вирус гепатита В

**ВГС** — вирус гепатита С

**ВИЧ** — вирус иммунодефицита человека

**ДИ** — доверительный интервал

**ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота

**ИБС** — ишемическая болезнь сердца

**ИВЛ** — искусственная вентиляция легких

**ОР** — отношение рисков

**ОЦК** — объем циркулирующей крови

**ОШ** — отношение шансов

**РНК** — рибонуклеиновая кислота

**РТПХ** — реакции «трансплантат против хозяина»

**СЗП** — свежезамороженная плазма

**ТО-РТПХ** — трансфузионно-опосредованная реакция «трансплантат против хозяина»

**ХБП** — хроническая болезнь почек

**ЦМВ** — цитомегаловирус

**ЦПД** — церебрально-перфузионное давление

**ЧДД** — частота дыхательных движений

**ЧСС** — частота сердечных сокращений

**ЭКГ** — электрокардиограмма

**ЭКМО** — экстракорпоральная мембранная оксигенация

**ЭСК** — эритроцитсодержащие компоненты крови

## Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/отбора доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;

- поиск в электронных базах данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE, публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку.

Методы, использованные для анализа доказательств:  
 - обзоры опубликованных метаанализов;

- систематические обзоры с таблицами доказательств.
- Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:
- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 1).

## Общая характеристика эритроцитосодержащих компонентов донорской крови

### Патофизиология донорских эритроцитов

В процессе заготовки, переработки, хранения донорская кровь и ее компоненты претерпевают различные физические и химические изменения, влияющие на их физиологические свойства. В процессе хранения донорских эритроцитов отмечается:

- снижение содержания 2,3-дифосфоглицерата со сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево [1];
- снижение содержания NO, нарушающее регуляцию микроциркуляции [1, 2];
- снижение деформируемости мембраны эритроцитов [3, 4];

- увеличение агрегации эритроцитов [4];
- образование микровезикул и выброс биоактивных липидов (например, лизофосфатидилхолина), опосредующих иммуномодуляцию, нарушение свертывания и острое повреждение легких [5–9];
- гемолиз [4];
- увеличение содержания калия [4].

Несмотря на то что ожидаемая сохранность донорских эритроцитов через 24 часа после переливания составляет не менее 75%, в клинической практике этот показатель зависит от основной патологии, тяжести состояния больного и используемых методов лечения, что нередко у больных в критических состояниях не позволяет добиться стабильного результата при многократных трансфузиях эритроцитосодержащих компонентов донорской крови (ЭСК) [10–12].

Переливание ЭСК сопровождается приростом тканевой оксигенации у больных, имеющих низкое предтрансфузионное потребление кислорода, и снижает ее у больных с исходно высоким потреблением, что определяет приоритет физиологических триггеров трансфузий перед формальной концентрацией гемоглобина [13].

**Таблица 1.** Классификация уровней доказательности и надежности рекомендаций

**Table 1.** Classification of levels of evidence and reliability of recommendations

Качество научных доказательств: градация по уровням <i>The quality of scientific evidence: grading by levels</i>	
Ia	<b>Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований</b> <i>Evidence from systematic reviews (meta-analyses) of randomized controlled trials</i>
Ib	<b>Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований</b> <i>Evidence from randomized controlled trials</i>
IIa	<b>Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации</b> <i>Evidence from well-designed controlled studies without randomization</i>
IIb	<b>Доказательства, полученные из полужэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (перспективные или ретроспективные когортные исследования «случай — контроль»)</b> <i>Evidence from well-designed semi-experimental studies (prospective or retrospective case-control cohort studies)</i>
III	<b>Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев)</b> <i>Evidence from well-designed, non-experimental descriptive studies (comparative studies, correlation studies, case descriptions)</i>
IV	<b>Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов</b> <i>Evidence obtained from expert committee reports or opinions and / or clinical experience of authoritative experts</i>
Степени надежности клинических рекомендаций: градация по категориям <i>Grade of reliability of clinical recommendations: grading by category</i>	
A	<b>Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах</b> <i>Recommendations are based on high-quality and reliable scientific evidence</i>
B	<b>Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах</b> <i>Recommendations are based on limited or weak scientific evidence</i>
C	<b>Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте</b> <i>Recommendations are based mainly on consensus expert opinion, clinical experience</i>

**Таблица 2.** Характеристики антикоагулянтов-консервантов и добавочных растворов для эритроцитсодержащих компонентов донорской крови  
**Table 2.** Characteristics of anticoagulants and additive solutions for red blood cell components

Название Name	Состав Composition
<b>Антикоагулянт-консервант</b> Anticoagulant -preservative solution	
<b>ACD-A, Глюгидир</b> ACD-A, Glugicir	<b>Натрия цитрат, глюкоза</b> Sodium citrate, glucose
<b>CPD, ЦФГ, ЦФД</b> CPD	<b>Натрия цитрат, лимонная кислота, <math>\text{NaH}_2\text{PO}_4</math>, глюкоза</b> Sodium citrate, citric acid, $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , glucose
<b>CPDA-1, ЦФДА-1, Фаглюцид</b> CPDA-1, Faglucid	<b>Аденин, натрия цитрат, лимонная кислота, <math>\text{NaH}_2\text{PO}_4</math>, глюкоза</b> Adenine, sodium citrate, citric acid, $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , glucose
<b>Добавочный раствор</b> Additive solution	
<b>SAGM, Adsol, Optisol</b>	<b>NaCl, аденин, глюкоза, маннитол; осмолярность 376 мОсм/л, pH 5,5</b> NaCl, adenine, glucose, mannitol; osmolarity 376 mOsm/l, pH 5,5
<b>Nutricel</b>	<b>NaCl, аденин, глюкоза, <math>\text{Na}_2\text{HPO}_4</math>, цитрат, лимонная кислота; осмолярность 244 мОсм/л, pH 5,8</b> NaCl, adenine, glucose, $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , citrate, citric acid; osmolarity 244 mOsm/l, pH 5,8
<b>SOLX</b>	<b>Аденин, глюкоза, <math>\text{Na}_2\text{HPO}_4</math>, маннитол, <math>\text{NaHCO}_3</math>; осмолярность 228 мОсм/л, pH 8,5</b> Adenine, glucose, $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , mannitol, $\text{NaHCO}_3$ ; osmolarity 228 mOsm/l, pH 8,5
<b>PAGGSM</b>	<b>NaCl, аденин, глюкоза, гуанозин, <math>\text{Na}_2\text{HPO}_4</math>, <math>\text{NaH}_2\text{PO}_4</math>, маннитол; осмолярность 285 мОсм/л, pH 6,0</b> NaCl, adenine, glucose, guanosine, $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , mannitol; osmolarity 285 mOsm/l, pH 6,0
<b>PAG3M</b>	<b>Глюконат, аденин, глюкоза, гуанозин, <math>\text{Na}_2\text{HPO}_4</math>, <math>\text{NaH}_2\text{PO}_4</math>, маннитол; осмолярность 278 мОсм/л, pH 8,2</b> Gluconate, adenine, glucose, guanosine, $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , mannitol; osmolarity 278 mOsm/l, pH 8,2
<b>Erythro-Sol 5</b>	<b>Аденин, глюкоза, <math>\text{Na}_2\text{HPO}_4</math>, цитрат, маннитол; осмолярность 301 мОсм/л, pH 8,4</b> Adenine, glucose, $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , citrate, mannitol; osmolarity 301 mOsm/l, pH 8,4

### Методы производства и обработки эритроцитсодержащих компонентов

**Приготовление.** Эритроциты могут быть получены после центрифугирования цельной донорской крови путем удаления максимального количества плазмы и, в ряде случаев, лейкотромбоцитарного слоя [14]. Сбор цельной донорской крови производится в стерильный замкнутый герметичный контейнер, содержащий антикоагулянт-консервант (табл. 2), который определяет продолжительность срока хранения эритроцитов. Возможна дополнительная обработка как донорской крови, так и ее компонентов (*эритроцитов*) [15].

Заготовка эритроцитов возможна также при помощи оборудования для автоматической сепарации клеток с одновременной подачей антикоагулянта-консерванта, возвратом плазмы донору и возможностью возмещения экстракорпорального объема. В течение одной процедуры могут быть получены одна или две дозы компонента, которые одновременно или после процедуры могут быть подвергнуты дополнительной обработке.

**Добавочные (взвешивающие) растворы.** Добавочные растворы призваны уменьшить морфологические,

функциональные и метаболические изменения в ЭСК крови, происходящие в процессе гипотермического хранения, за счет поддержания энергетического обмена эритроцитов, а также буферной и осмотической стабильности [16, 17]. В отличие от растворов антикоагулянтов-консервантов, большей частью отводимых с плазмой в процессе разделения донорской крови на компоненты, добавочные растворы вносятся после завершения фракционирования, обеспечивая прогнозируемые оптимальные концентрации ингредиентов. Характеристики добавочных растворов представлены в табл. 2.

Продолжительность срока хранения эритроцитов определяется вариантом добавочного раствора (табл. 3) [10, 18].

**Лейкоредукция.** Проведение лейкоредукции снижает риск иммунных негемолитических посттрансфузионных осложнений и реакций, обусловленных лейкоцитами, а именно острого повреждения легких, иммуномодуляции, иммунизации человеческими лейкоцитарными антигенами (Human Leukocyte Antigens — HLA), фебрильных негемолитических посттрансфузионных реакций, а также инфицирования

**Таблица 3.** Характеристика ЭСК  
**Table 3.** Characteristics of red blood cell components

Показатель <i>Indicator</i>	Эритроцитная масса <i>Red blood cells concentrate</i>	Эритроцитная взвесь <i>Red blood cells suspension</i>	Эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитным слоем <i>Red blood cells suspension deprived of the buffy coat</i>	Эритроцитная взвесь лейкофильтрованная <i>Leucodepleted red blood cells suspension</i>	Эритроцитная масса / взвесь аферезная <i>Red blood cells concentrate / apheresis red blood cells suspension</i>	Отмытые эритроциты <i>Washed red blood cells</i>	Эритроциты размороженные и отмытые <i>Thawed and washed red blood cells</i>	
Объем <i>Volume</i>	280 ± 50 мл <i>280 ± 50 ml</i>	Определяется используемой системой <i>Depends on used system</i>					Не менее 185 мл <i>Over 185 ml</i>	
Гематокрит <i>Hematocrit</i>	0,65–0,75	0,50–0,70			Без добавочного раствора — 0,65–0,75, с добавочным раствором — 0,5–0,7 <i>Without additive solution 0.65–0.75, with additive solution 0.5–0.7</i>	0,37–0,75	0,37–0,53	
Гемоглобин <i>Hemoglobin</i>	≥ 45 г/дозу <i>≥ 45 g per unit</i>		≥ 43 г/дозу <i>≥ 43g per unit</i>	≥ 40 г/дозу <i>≥ 40 g per unit</i>			≥ 36 г/дозу <i>≥ 36 g per unit</i>	
Остаточные лейкоциты <i>Residual leukocytes</i>	около 2,2–3 × 10 <sup>9</sup> /л <i>about 2.2–3 × 10<sup>9</sup>/l</i>		< 1,2 × 10 <sup>9</sup> в дозе <i>&lt; 1,2 × 10<sup>9</sup> per unit</i>	< 0,1 × 10 <sup>6</sup> в дозе <i>&lt; 0,1 × 10<sup>6</sup> per unit</i>	< 0,1 × 10 <sup>6</sup> в дозе (при применении лейкоредукции) <i>&lt; 0,1 × 10<sup>6</sup> per unit (leucocyte depleted)</i>		< 0,1 × 10 <sup>6</sup> в дозе <i>&lt; 0,1 × 10<sup>6</sup> per unit</i>	
Гемолиз в конце хранения <i>Hemolysis at the expiration date</i>	Не более 0,8% эритроцитов <i>&lt; 0,8% of red cell mass</i>						—	
Условия хранения <i>Storage conditions</i>	+2...+6 °С							
Срок хранения <i>Storage time</i>	ACD-A, Глюглицир — 21 сут, CPD, ЦФГ, ЦФД — 28 сут, CPDA-1, ЦФДА-1, Фаглюцид — 35 сут <i>ACD-A, Glugicir — 21 days, CPD — 28 days, CPDA-1, Fagluclid — 35 days</i>	Эрнаф — 35 сут, SAGM, Adsol, Nutricel, Optisol, SOLX — 42 сут, PAGGS — 49 сут <i>Ernaf — 35 days, SAGM, Adsol, Nutricel, Optisol, SOLX — 42 days, PAGGS — 49 days</i>			Зависит от антикоагулянта/добавочного раствора <i>Depends on anticoagulant/additive solution</i>		24 часа, с добавочным раствором — согласно инструкции производителя добавочного раствора <i>24 hours, with additive solution — according to the manufacturer's instructions</i>	

внутриклеточными вирусами (вирусы герпеса, ретровирусы) [14]. После ее выполнения количество остаточных лейкоцитов не должно превышать  $1,0 \times 10^6$  в дозе, оптимально — менее  $0,5 \times 10^6$  в дозе. Лейкоредукция может производиться вскоре после заготовки крови (перед хранением) или по окончании периода хранения (перед трансфузией). Оптимальным считается выполнение лейкоредукции в течение 24 часов после кроводачи. Используемая технология позволяет удалить максимальное количество лейкоцитов из компонента, уменьшает количество микроагрегатов и микросгустков, высвобождение цитокинов. Редукция лейкоцитов приводит к снижению клеточности и объема эритроцитного компонента согласно характеристикам используемой фильтрующей системы. Лейкоредуцированный компонент должен содержать более 85% эритроцитов от их изначального количества. Лейкоредукция рекомендована как обязательная процедура обработки клеточных компонентов крови, но она не заменяет собой отмывания и облучения эритроцитов. При использовании поздней (спустя 24 и более часов после заготовки) лейкоредукции компонентов крови возможно развитие гипотензивной реакции, особенно у больных, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

**Рентгеновское облучение или гамма-облучение.** Применение облученных клеточных компонентов крови показано для больных, относящихся к группе риска развития посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» [14]:

- реципиенты внутритрубных трансфузий и последующих трансфузий в неонатальном периоде (масса тела при рождении менее 1500 г и/или гестационный возраст менее 30 недель);
- реципиенты, которым проводится заменное переливание крови;
- реципиенты с врожденным клеточным иммунодефицитом;
- реципиенты клеточных компонентов крови, полученных от доноров первой или второй степени родства (не относится к гемопоэтическим стволовым клеткам и лимфоцитам);
- реципиенты клеточных компонентов крови от НЛА-совместимых доноров;
- реципиенты после трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;
- реципиенты за 7 дней до заготовки аутологичного костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и в течение 6 месяцев после проведения трансплантации аутологичного костного мозга и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;
- больные лимфомой Ходжкина;
- больные, которым проводится лечение пуриновыми аналогами (флюдарабин, кладрибин, клофарабин, дексофлормидин);

- больные, которым проводится противоопухолевая химиотерапия, вызывающая выраженную иммуносупрессию.

Применение облученных компонентов крови показано донорам костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток во время донации или за 7 дней до донации.

Компоненты крови подвергают воздействию рентгеновского излучения дозой 25—50 Гр. Стандартная доза гамма-излучения на центр контейнера составляет 25 Гр, на периферические части контейнера — не менее 15 Гр. Срок годности облученных ЭСК уменьшается до 28 дней после выполнения облучения, если оставшийся срок годности превышал 28 дней. При использовании облученных ЭСК увеличивается риск гиперкалиемии, что может потребовать отмывания эритроцитов перед переливанием.

**Отмывание.** Отмывание может применяться для редукции плазменных белков, экстрацеллюлярных составляющих или добавленных веществ. Отмытые эритроциты показано переливать [14]:

- сенсibilизированным больным, у которых в анамнезе имеются посттрансфузионные реакции к белкам плазмы в виде уртикарной сыпи, анафилактических реакций, которые не предупреждаются назначением антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидных гормонов;
- больным с дефицитом иммуноглобулина (Ig) A и анти-IgA антителами в случаях, когда невозможно подобрать донора, дефицитного по IgA;
- больным с повторными фебрильными негемолитическими реакциями, которые не предотвращаются редукцией лейкоцитов;
- новорожденному или плоду для снижения концентрации калия и антикоагулянтов перед трансфузией, когда требуется большой объем ЭСК (обменное переливание эритроцитов, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и т. д.);
- больным пароксизмальной ночной гемоглобинурией, поскольку при этом заболевании нарушен синтез гликозилфосфатидилинозитолового якоря, что приводит к отсутствию на поверхности эритроцитов якорных белков, повышению чувствительности эритроцитов к комплементопосредованному лизису, и небольшое количество плазмы в переливаемой среде может привести к гемолизу у этих больных;
- больным пневмококкассоциированным гемолитико-уремическим синдромом, поскольку отмывание эритроцитов позволяет удалить остаточную плазму, в которой может содержаться иммуноглобулин M против T-антигена. Отмывание эритроцитов показано для удаления антител, воздействующих на антигены реципиента, или удаления компонентов, которые предрасполагают больных к значительным или повторяющимся реакциям на трансфузию (например, удаление IgA-содержащей плазмы для реципиентов с дефицитом IgA или для редких реципиентов, у кото-

рых отмечаются анафилактические реакции с другими компонентами плазмы), в том числе гиперкалиемии.

Отмывание эритроцитов обычно выполняют с применением 0,9% натрия хлорида с добавлением небольшого количества глюкозы. После отмывания отмечается некоторая потеря эритроцитов. Срок годности отмытых ЭСК не превышает 24 часа в случае хранения при 1–6 °С или 4 часа, если температура хранения составляет 20–24 °С. Отмывание не заменяет собой лейкоредукцию.

**Криоконсервация.** Криоконсервация осуществляется для сохранения эритроцитов редких фенотипов, эритроцитов, негативных по цитомегаловирусу (ЦМВ), аутологичных эритроцитов. Замораживание эритроцитов может быть выполнено не позднее 7 дней после их заготовки. Для приготовления криоконсервированных эритроцитов применяются два метода — с высокой или низкой концентрацией глицерина. Срок хранения эритроцитов в замороженном виде составляет 10 лет. Перед применением криоконсервированные эритроциты размораживают и отмывают от глицерина.

**Редукция объема.** Редукция объема ЭСК производится для реципиентов с высоким риском развития острой объемной перегрузки (новорожденные, дети с сердечной недостаточностью). Уменьшение объема проводится при помощи центрифугирования. Процесс подразумевает асептическое удаление части супернатанта, содержащего плазму и консервирующую среду. Срок годности компонентов крови после редукции объема не превышает 24 часа в случае хранения при 4–6 °С или 4 часа, если температура хранения составляет 20–24 °С.

**Выявление ЦМВ-серонегативных ЭСК.** Трансфузии ЦМВ-серонегативных ЭСК показаны ЦМВ-серонегативным реципиентам, находящимся в группе риска по развитию тяжелой ЦМВ-инфекции:

- беременные женщины и их плод;
- недоношенные и новорожденные с низкой массой тела;
- реципиенты костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;
- реципиенты солидных органов;
- реципиенты с глубокой иммуносупрессией;
- ВИЧ-инфицированные реципиенты.

Инфицирование ЦМВ возможно при трансфузии клеточных компонентов крови. Плазма, криопреципитат и другие дериваты плазмы не передают ЦМВ и в тестировании не нуждаются.

### Характеристика эритроцитсодержащих компонентов

**Эритроцитная масса** — концентрат эритроцитов, который приготавливается из цельной донорской крови при помощи центрифугирования и удаления плазмы без дополнительных манипуляций или добавления взвешивающих растворов. Эритроцитная масса состоит из эритроцитов, плазмы с примесью лейкоцитов и

тромбоцитов. По содержанию эритроцитов одна доза эритроцитной массы эквивалентна одной дозе крови. Объем эритроцитной массы может варьировать от 225 до 350 мл, содержание эритроцитов — от 160 до 275 мл, гематокрит — от 0,65 до 0,75, содержание гемоглобина — не менее 45 г в дозе [18]. Срок хранения зависит от типа используемого антикоагулянта. Для улучшения реологических свойств эритроцитной массы непосредственно перед трансфузией допускается добавление в контейнер 50–100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Запрещается с этой целью использовать растворы, содержащие глюкозу и ионы кальция, поскольку они способны вызвать гемолиз эритроцитов или образование сгустков.

**Эритроцитная взвесь** — концентрат эритроцитов, который приготавливается из цельной донорской крови при помощи центрифугирования и удаления максимального количества плазмы с замещением ее 100–110 мл добавочного раствора. По сравнению с эритроцитной массой эритроцитная взвесь имеет лучшие реологические свойства и более низкий гематокрит (0,50–0,70). Содержание гемоглобина в эритроцитной взвеси составляет не менее 45 г в дозе. Гемолиз в конце срока хранения не должен превышать 0,8% эритроцитов. Эритроцитная взвесь содержит все исходные эритроциты, большинство лейкоцитов, тромбоцитов. Эритроцитную взвесь переливают без предварительного разведения 0,9% раствором натрия хлорида. Срок хранения эритроцитной взвеси зависит от использованного добавочного раствора.

**Эритроцитная взвесь с удаленным лейкотромбоцитным слоем** — это концентрат эритроцитов, который приготавливается из цельной донорской крови при помощи центрифугирования, дальнейшего удаления лейкотромбоцитного слоя и максимального количества плазмы и замещения ее 100–110 мл добавочного раствора. Гематокрит колеблется от 0,50 до 0,70 и зависит от гематокрита крови донора, объема добавочного раствора, удаленного лейкотромбоцитного слоя и объема остаточной плазмы. Каждая доза должна содержать не менее 43 г гемоглобина. Количество лейкоцитов должно быть менее  $1,2 \times 10^9$ , а тромбоцитов — менее  $20 \times 10^9$ . Удаление лейкотромбоцитного слоя производится для выделения тромбоцитов донора и не может служить заменой лейкоредукции [18].

**Эритроцитная взвесь лейкоредуцированная** — это концентрат эритроцитов, который подвергнут лейкоредукции до сепарации цельной крови, после нее или непосредственно перед переливанием. Объем одной дозы компонента определяется используемой системой, содержание гемоглобина в дозе — не менее 40 г, значение гематокрита должно быть 0,50–0,70, количество лейкоцитов в дозе — менее  $1 \times 10^6$ , но предпочтительно менее  $0,5 \times 10^6$ . Гемолиз в конце срока хранения — не более 0,8% эритроцитов. Лейкофилтрация не меняет срок хранения эритроцитов [18].

*Эритроцитная масса / взвесь аферезная* — это ЭСК, которые получают в процессе автоматического афереза. По своим характеристикам эти компоненты сравнимы с эритроцитной массой / взвесью, полученными из цельной донорской крови. Они содержат как минимум 40 г гемоглобина в дозе, гематокрит составляет 0,50—0,70 при использовании добавочного раствора или 0,65—0,75 без него. Содержание лейкоцитов может быть различным. При использовании лейкоредукции количество лейкоцитов не должно превышать  $1 \times 10^6/\text{л}$ .

*Отмытые эритроциты.* Отмытые эритроциты готовятся из эритроцитной массы или эритроцитной взвеси путем отмывания 0,9% хлоридом натрия. Добавление и удаление отмывающего раствора проводится либо ручным методом при помощи центрифугирования при  $+4^\circ\text{C}$ , либо автоматически на клеточном сепараторе. Отмытые эритроциты представляют собой суспензию эритроцитов, из которой удалена большая часть плазмы [14]. В качестве ресуспендирующих растворов могут использоваться 0,9% раствор натрия хлорида или добавочные растворы. Отмывание позволяет удалить до 70—90% остаточных белков плазмы. Количество остаточной плазмы зависит от протокола отмывания. Поскольку при отмывании происходит потеря 10—20% эритроцитов, для достижения желаемого повышения концентрации гемоглобина отмытые эритроциты следует назначать в объеме на 10—20% большем, чем другие ЭСК. Конечный объем концентрата определяется используемой системой, гематокрит от 0,37 до 0,75, содержание белка не должно превышать 0,5 г в единице, что обеспечивает содержание IgA менее 0,2 мг в единице. Каждая единица должна содержать минимум 40 г гемоглобина, гемолиз в конце хранения не более 0,8% эритроцитов [18].

*Эритроциты размороженные и отмытые.* Деглицеролизованная эритроцитная взвесь содержит 80% и более эритроцитов от их первоначального содержания до замораживания и имеет приблизительно аналогичную ожидаемую посттрансфузионную выживаемость эритроцитов. В результате отмывания в эритроцитах содержится минимальное количество плазменных белков, небольшое количество внеклеточных калия, натрия и глюкозы. Размороженная и отмытая эритроцитная взвесь обеспечивает те же физиологические эффекты, что и обычная эритроцитная взвесь, но применение ее ограничено ситуациями, когда трансфузия стандартного ЭСК невозможна. Таким образом, эритроцитная взвесь размороженная и отмытая является резервным компонентом крови, который может быть использован в случае отсутствия других ЭСК.

Объем эритроцитной взвеси размороженной и отмытой составляет не менее 185 мл (210—225 мл), содержание гемоглобина — не менее 36 г в дозе, гематокрит составляет 0,37—0,53. К клиническому использованию допускаются только дозы, имеющие содержание свободного гемоглобина в надосадочной

жидкости менее 0,2 г, осмолярность не более чем на 20 мОсм/л превышающую осмолярность используемого взвешивающего раствора [18].

*Эритроцитная масса / взвесь, в т. ч. аферезная, для аутологичной трансфузии* — концентрат эритроцитов, который готовится из крови больных, потенциально нуждающихся в трансфузии крови. С этой целью может быть приготовлен любой из описанных выше компонентов при помощи любой из описанных методик. Компоненты, предназначенные для аутологичного применения, должны быть дополнительно маркированы «Только для аутологичной трансфузии».

### Требования к обеспечению безопасности и контролю качества эритроцитсодержащих компонентов

При каждой донации образцы донорской крови проходят проверку на наличие маркеров вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 (антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антиген р24), гепатитов В (HBsAg, ДНК ВГВ) и С (анти-ВГС, РНК ВГС), сифилиса (суммарные антитела IgM и IgG к *Treponema pallidum*, антитела к кардиолипину), а также на активность аланинаминотрансферазы с использованием зарегистрированных тест-систем. Для клинического использования допускаются компоненты крови после получения отрицательных результатов инфекционного скрининга и соответствующих норм значений активности аланинаминотрансферазы. Требования, предъявляемые к качеству ЭСК, представлены в табл. 3 [18].

### Хранение и транспортировка

ЭСК должны храниться при контролируемой температуре от  $+2$  до  $+6^\circ\text{C}$ . Срок хранения зависит от используемого антикоагулянта-консерванта и добавочного раствора. Рентгеновское облучение и гамма-облучение сокращают срок хранения до 28 дней вне зависимости от используемой системы «антикоагулянт / добавочный раствор». В случае приготовления или фильтрации методами, при которых система оказывается открытой, срок хранения ограничен 24 часами при температуре от  $+2$  до  $+6^\circ\text{C}$  [18].

Эритроциты криоконсервированные в замороженном состоянии должны постоянно храниться:

- при использовании метода криоконсервирования с высокой концентрацией глицерина — в холодильнике при температуре от  $-60$  до  $-80^\circ\text{C}$ ;
- при использовании метода криоконсервирования с низкой концентрацией глицерина — в парах жидкого азота при температуре от  $-140$  до  $-150^\circ\text{C}$ .

Эритроцитная взвесь размороженная и отмытая, отмытые эритроциты хранятся не более 24 часов после размораживания или отмывания в случае использования открытой системы отмывания при температуре от  $+2$  до  $+6^\circ\text{C}$ . При использовании закрытой системы и соответствующего добавочного раствора срок хране-

ния может быть продлен в соответствии с валидированной процедурой.

Прошедшие валидацию системы транспортировки должны обеспечивать температуру не выше +10 °С на протяжении максимум 24-часового времени перевозки. Если неизбежна транспортировка в замороженном виде, необходимо поддерживать заданные условия хранения. Продолжительность транспортировки восстановленных после размораживания эритроцитов ограничена коротким сроком хранения. При транспортировке необходимо поддерживать заданные условия хранения.

### Маркировка

Маркировка должна соответствовать требованиям нормативной документации.

На этикетке должна присутствовать следующая информация [18]:

- наименование организации-производителя;
- уникальный идентификационный номер ЭСК, состоящий из идентификационного номера донации и дополнительного кода для конкретного компонента;
- наименование компонента крови;
- группы крови систем АВ0, резус-принадлежность по наличию или отсутствию антигена D и трансфузионно опасные антигены эритроцитов системы резус С, с, Е, е (в виде С+с-D+E+e+ или СсDЕе) и Kell (наличие или отсутствие антигена K1);
- дата донации;
- дата окончания срока годности;
- наименование антикоагулянта;
- наименование и объем добавочного раствора (для эритроцитной взвеси);
- дополнительная информация о компоненте (рентгеновское или гамма-облучение с указанием дозы, результаты исследования на дополнительные маркеры инфекций и др.);
- объем или масса компонента крови;
- температура хранения.

### Меры предосторожности

Совместимость ЭСК с предполагаемым реципиентом должна быть проверена соответствующим предтрансфузионным тестированием (индивидуальный подбор с применением непрямого антиглобулинового теста или теста с аналогичной чувствительностью, пробы на индивидуальную совместимость эритроцитов донора с плазмой/сывороткой реципиента) и биологической пробой.

При отмывании эритроцитов в открытой системе возрастает риск бактериальной контаминации.

**Неблагоприятные реакции и осложнения после переливания эритроцитсодержащих компонентов**  
К неблагоприятным реакциям переливания ЭСК относятся [19]:

- неблагоприятные легочные реакции [20]:
  - обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка (transfusion-associated circulatory overload, TACO) [20, 21];
  - обусловленное трансфузией острое повреждение легких (transfusion-related acute lung injury, TRALI) — острая дыхательная недостаточность, развивающаяся в течение 24 часов после трансфузии, не соответствующая критериям объемной перегрузки, не связанная с аллергическими реакциями и основным заболеванием больного [20, 22];
  - обусловленная трансфузией одышка (transfusion-associated dyspnea, TAD) — временно возникающая умеренно выраженная острая дыхательная недостаточность, развивающаяся в течение 24 часов после трансфузии, не соответствующая критериям острой объемной перегрузки (TACO) и критериям обусловленного трансфузией острого повреждения легких (TRALI), не связанная с аллергическими реакциями [20].
- иммунный гемолиз;
- неиммунный гемолиз — вследствие нарушения условий хранения / транспортировки, подготовки трансфузионных сред, неадекватного отмывания глицерина и т. д.;
- анафилаксия;
- негемолитическая трансфузионная реакция (озноб, лихорадка, крапивница);
- аллоиммунизация антигенами эритроцитов и HLA (крайне редко после лейкоредукции);
- посттрансфузионная гипотензия;
- посттрансфузионная пурпура;
- реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ);
- сепсис вследствие случайной бактериальной контаминации;
- передача вирусной инфекции (гепатита, ВИЧ и др.), несмотря на тщательную процедуру отбора и обследования доноров;
- заражение сифилисом, если компонент хранился при +4 °С менее 96 часов;
- передача протозойной инфекции (например, малярии);
- передача иных неопознанных или не прошедших проверку патогенов;
- цитратная интоксикация у новорожденных и больных с нарушением функции печени, особенно при массивных трансфузиях;
- нарушение электролитного обмена при массивном переливании крови, гиперкалиемия;
- перегрузка железом. Ее риск наиболее велик при массивных или многократных (20 и более) трансфузиях ЭСК. Для предупреждения перегрузки железом в подобных случаях необходимо проведение хелаторной терапии. Всем больным, которым планируется длительная терапия ЭСК, до ее начала необходимы определение концентраций ферритина сыворотки, железа сыворотки, трансферрина сыворотки, напряжения трансферри-

на, общей железосвязывающей способности сыворотки и динамическая оценка этих показателей после каждой 10-й трансфузии ЭСК. Данный анализ желателен проводить не менее чем через 14 дней после предшествующей трансфузии ЭСК. При повышении сывороточной концентрации ферритина более чем до 1000 нг/мл вне эпизодов инфекционного генеза целесообразно рассмотреть возможность проведения хелаторной терапии. Наиболее достоверно вторичную перегрузку железом можно подтвердить методом МРТ в режиме T2\*/R2\*.

Этиология неблагоприятных реакций переливания ЭСК, принципы диагностики и основные лечебные мероприятия суммированы в табл. 4. Прогноз для реципиента, срочность и объем лечебных мероприятий могут быть оценены при помощи шкалы оценки тяжести посттрансфузионных осложнений и реакций (табл. 5).

При возникновении посттрансфузионной реакции или осложнения контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого они возникли, а также образцы крови реципиента (использованный для проведения

проб на совместимость и взятый после трансфузии), могут передаваться для выявления причин осложнения в организацию — изготовитель компонента крови. Все случаи посттрансфузионных реакций или осложнений регистрируются, извещение о каждой реакции и осложнении направляется в соответствии с установленным порядком.

**Литература**

18. Постановление Правительства РФ от 26 января 2010 г. №29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии».

21. Жибурт ЕБ, Протопопова ЕБ, Губанова МН, Каюмова ЛИ, Кузьмин НС, Танкаева ХС. Циркуляторная перегрузка — «новое» осложнение переливания крови. Трансфузиология. 2016;1775–89.

22. Афонин АН, Мороз ВВ, Карпун НА. Острое повреждение легких, ассоциированное с трансфузионной терапией. Общая реаниматология. 2009;2:70–5.

Остальные источники см. в References.

**Таблица 4.** Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)  
**Table 4.** Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

Вид реакций и осложнений <i>Type of reactions and complications</i>	Причина <i>Cause</i>	Лечебные мероприятия <i>Treatment</i>	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента <i>Mandatory and additional laboratory and instrumental tests</i>
<p><b>Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка</b> <i>Transfusion-associated circulatory overload (TACO)</i></p>	<p><b>Недостаточность сердечной деятельности вследствие неадекватного увеличения объема циркулирующей крови</b> <i>Heart failure due to inadequate increase in circulating blood volume</i></p>	<p><b>Симптоматическая терапия недостаточности кровообращения</b> <i>Symptomatic therapy of circulatory failure</i></p>	<p><b>Мониторинг гемодинамики. Рентгенограмма грудной клетки (двусторонние инфильтраты, кардиомегалия)</b> <b>Эхокардиография (дилатация полостей сердца)</b> <b>Натрийуретический пептид В-типа (более 1200 пг/мл, отношение до и после переливания меньше 1)</b> <i>Hemodynamic monitoring. Chest X-ray (bilateral infiltrates, cardiomegaly)</i> <i>Echocardiography (dilatation of the heart cavities)</i> <i>B-type natriuretic peptide (more than 1200 pg/ml, the ratio before and after transfusion is less than 1)</i></p>
<p><b>Обусловленное трансфузией острое повреждение легких</b> <i>Transfusion-related acute lung injury (TRALI)</i></p>	<p><b>Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента</b> <i>The presence of donor anti-leukocyte antibodies in the recipient's blood</i></p>	<p><b>Глюкокортикостероиды (преднизолон 30–60 мг или дексаметазон 4–8 мг); симптоматическая терапия отека легких</b> <i>Glucocorticosteroids (prednisone 30–60 mg or dexamethasone, 4–8 mg); symptomatic pulmonary edema therapy</i></p>	<p><b>Обязательные исследования: рентгенография органов грудной клетки</b> <b>Дополнительные исследования сыворотки крови:</b> <b>- наличие антилейкоцитарных антител;</b> <b>- наличие антител к нейтрофилам</b> <i>Mandatory tests: Chest X-ray</i> <i>Additional serologic tests:</i> <i>- anti-leukocyte antibodies;</i> <i>- anti-neutrophil antibodies</i></p>
<p><b>Обусловленная трансфузией одышка</b> <i>Transfusion-associated dyspnea (TAD)</i></p>		<p><b>Симптоматическая терапия</b> <i>Symptomatic therapy</i></p>	

**Таблица 4 (продолжение).** Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)  
**Table 4 (continuation).** Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications	Причина Cause	Лечебные мероприятия Treatment	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests
<p><b>Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.)</b> Allergic reactions (urticaria, anaphylactic shock, etc.)</p>	<p><b>Крапивница. Наличие антител к белкам плазмы</b> Urticaria. Antibodies to donor's plasma proteins</p>		
	<p><b>Анафилактический шок. Первичный иммунодефицит иммуноглобулина А (IgA) у реципиента</b> Anaphylactic shock. Primary immunodeficiency: deficiency of immunoglobulin A (IgA) in recipient</p>	<p><b>Противошоковая терапия</b> Antishock therapy</p>	<p><b>Дополнительные исследования сыворотки крови:</b> - выраженное уменьшение концентрации сывороточного иммуноглобулина класса А (IgA) у реципиента Additional serologic tests: - decrease of serum immunoglobulin A (IgA) concentration in recipient</p>
<p><b>Посттрансфузионная гипотензия</b> Hypotensive transfusion reaction</p>	<p><b>Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина</b> Vascular response due to bradykinin release</p>	<p><b>Симптоматическая терапия, а в тяжелых случаях — применение вазопрессоров</b> Symptomatic therapy, and in severe cases — vasoconstrictor therapy</p>	
<p><b>Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция</b> Febrile (non-hemolytic) transfusion reaction (FNHTR)</p>	<p><b>Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38 °С</b> Secretion of cytokines by immunocompetent cells, accompanied by an increase in the recipient's body temperature above 38 °C</p>	<p><b>Антигистаминные препараты; наркотические анальгетики; глюкокортикоиды</b> Antihistamines; narcotic analgesics; glucocorticosteroids</p>	<p><b>Обязательные исследования крови: бактериологическое исследование</b> <b>Дополнительные исследования сыворотки крови:</b> - наличие антилейкоцитарных антител; - наличие антитромбоцитарных антител; - наличие антител к нейтрофилам Mandatory blood test: blood culture Additional serologic tests: - anti-leukocyte antibodies; - anti-neutrophil antibodies; - anti-platelet antibodies</p>

**Таблица 4 (продолжение).** Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)  
**Table 4 (continuation).** Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications	Причина Cause	Лечебные мероприятия Treatment	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests
<p><b>Острый гемолиз</b> Acute hemolysis</p>	<p><b>Иммунные реакции</b> <b>Наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус и другая несовместимость)</b> Immune-mediated reactions Antibodies to donor's erythrocytes alloantigens (ABO, rhesus and other incompatibility)</p>	<p><b>Глюкокортикостероиды; форсированный диурез. Форсированный диурез проводится до купирования клинических проявлений гемолиза. Необходимо контролировать артериальное давление, центральное венозное давление, объем и цвет мочи.</b> При отсутствии эффекта от консервативной терапии (форсированного диуреза) или анурии проводятся процедуры плазмафереза и гемодиализа Glucocorticosteroids; forced diuresis till symptoms of hemolysis disappearance. Held under blood pressure, central venous pressure, volume and color of urine control. In case of forced diuresis ineffectiveness or anuria, plasmapheresis and hemodialysis procedures are carried out</p>	<p><b>Обязательные исследования:</b> - определение свободного гемоглобина плазмы; - определение билирубинемии; - определение гемоглинурии; - определение гемосидеринурии. <b>Дополнительные исследования:</b> - повторное определение фенотипов донора и реципиента; - прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса); - оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента Mandatory tests: serological: - cell-free hemoglobin detection; - bilirubin measurement; urine: - cell-free hemoglobin detection; - hemosiderin detection. Additional tests: - donor and recipient re-phenotyping; - direct antiglobulin test (direct Coombs test); - recipient erythrocyte chimerism evaluation</p>
	<p><b>Неиммунные реакции</b> <b>Разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима хранения или сроков хранения ЭСК, несоблюдение правил подготовки к переливанию, смешивание с гипотоническим или гипертоническим растворами</b> Non-immune mediated reactions Destruction of donor erythrocytes due to RBC storage condition failure, violation of pretransfusion preparation instructions, mixing with hypotonic or hypertonic solutions</p>		<p><b>Обязательные исследования:</b> - определение свободного гемоглобина плазмы; - определение билирубинемии; - определение гемоглинурии; - определение гемосидеринурии Mandatory tests: serological: - cell-free hemoglobin detection; - bilirubin measurement; urine: - cell-free hemoglobin detection; - hemosiderin detection</p>

**Таблица 4 (продолжение).** Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)  
**Table 4 (continuation).** Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications	Причина Cause	Лечебные мероприятия Treatment	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests
<p><b>Отсроченный гемолиз</b> Delayed haemolytic reaction</p>	<p><b>Внутриклеточный (тканевой) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора. Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии</b> Intracellular (tissue) hemolysis due to transfusion of alloantigenic incompatible donor's erythrocytes. Alloimmunization occurs within 24 hours up to 28 days after transfusion</p>	<p><b>Глюкокортикостероиды; форсированный диурез. Форсированный диурез проводится до купирования клинических проявлений гемолиза. Необходимо контролировать артериальное давление, центральное венозное давление (ЦВД), объем и цвет мочи.</b> При отсутствии эффекта от форсированного диуреза или анурии проводятся процедуры плазмафереза и гемодиализа Glucocorticosteroids; forced diuresis till symptoms of hemolysis disappearance. Held under blood pressure, central venous pressure, volume and color of urine control. In case of forced diuresis ineffectiveness or anuria, plasmapheresis and hemodialysis procedures are carried out</p>	<p><b>Обязательные исследования:</b> - определение свободного гемоглобина плазмы; - определение билирубинемии; - определение гемоглинурии; - определение гемосидеринурии; - прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса). <b>Дополнительные исследования:</b> - идентификация антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью Mandatory tests: serological: - cell-free hemoglobin detection; - bilirubin measurement; urine: - cell-free hemoglobin detection; - hemosiderin detection; - direct antiglobulin test (direct Coombs test). Additional tests: - identification of anti-erythrocyte alloantibodies with new specificity</p>
<p><b>Отсроченная серологическая трансфузионная реакция</b> Delayed serological transfusion reaction</p>	<p><b>Непосредственно после трансфузии отсутствуют признаки гемолиза. Через 24 часа — 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела</b> No signs of hemolysis after the transfusion. New red blood cell alloantibodies appears in the recipient since 24 hours to 28 days after transfusion</p>		<p><b>Обязательные исследования: прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)</b> Mandatory tests: direct antiglobulin test (direct Coombs test)</p>

**Таблица 4 (продолжение).** Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)  
**Table 4 (continuation).** Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications	Причина Cause	Лечебные мероприятия Treatment	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests
<p><b>Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»</b>  <i>Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD)</i></p>	<p><b>Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов донора в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены 1-го и 2-го класса (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг). Характеризуется кожной эритемой, диареей, гепатомегалией, поражением печени. Синдром может регистрироваться от 2 дней до 6 недель после трансфузии</b>  <i>Transfusion of donor's immunocompetent T-cells leads to their proliferation and differentiation within immunocompromised recipient, which causes damage of recipient's tissues expressing HLA-1 and 2 (skin, gastrointestinal tract, liver, spleen, bone marrow). The symptoms are: skin erythema, diarrhea, hepatomegaly, liver damage. The syndrome can be observed within 2 days up to 6 weeks after transfusion</i></p>	<p><b>Глюкокортикостероиды, фотоферез</b>  <i>Glucocorticosteroids, photopheresis</i></p>	<p><b>Обязательные исследования:</b>                      - клинический анализ крови;                      - биохимическое исследование сыворотки (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин);                      - коагулограмма (фибриноген);                      - гистологическое исследование биоптата кожи (при наличии кожной эритемы).  <b>Дополнительные исследования:</b>                      - химеризм лейкоцитов крови;                      - ультразвуковое исследование органов брюшной полости  <i>Mandatory tests:</i>                      - blood count;                      - biochemical blood test (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin);                      - fibrinogen measurement;                      - skin biopsy in case of an eritema.  <i>Additional tests:</i>                      - leukocyte chimerism detection (blood);                      - ultrasound exam of the abdominal cavity</p>
<p><b>Посттрансфузионная пурпура</b>  <i>Post transfusion purpura</i></p>	<p><b>Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA), через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом</b>  <i>The formation of antibodies to platelets or leukocytes (anti-HLA, anti-HPA) within 5—12 days after transfusion, manifested by severe thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome</i></p>	<p><b>Глюкокортикостероиды</b>  <i>Glucocorticosteroids</i></p>	<p><b>Обязательные исследования:</b>                      - клинический анализ крови;                      - выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке.  <b>Дополнительные исследования:</b>                      - наличие антитромбоцитарных антител (анти-HPA) в сыворотке  <i>Mandatory tests:</i>                      - blood count;                      - leukocyte alloantibodies (anti-HLA) detection.  <i>Additional tests:</i>                      - platelet antibodies (anti-HPA) detection</p>

**Таблица 4 (окончание).** Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)  
**Table 4 (ending).** Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications	Причина Cause	Лечебные мероприятия Treatment	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests
<b>Септический шок</b> Septic shock	<b>Трансфузия (переливание) инфицированного ЭСК</b> Transfusion of bacterial contaminated RBC	<b>Терапия антибиотиками широкого спектра действия и противошоковая терапия</b> Broad-spectrum antibiotic therapy and anti-shock therapy	<b>Обязательные исследования: бактериологическое исследование крови больного и ЭСК</b> Mandatory tests: blood culture
<b>Перегрузка железом — гемохроматоз</b> Iron overload — hemochromatosis	<b>Множественные переливания эритроцитов</b> Multiple red blood cell transfusions	<b>Препараты группы комплексообразующих средств (деферасирокс 15–20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)</b> Iron chelators (deferasirox 15–20 mg/kg)	<b>Обязательные исследования: ферритин сыворотки более 1000 нг/мл</b> Mandatory tests: ferritin measurement (reference: over 1000 ng/ml)

**Таблица 5.** Шкала тяжести посттрансфузионных реакций и осложнений  
**Table 5.** Severity of post-transfusion reactions and complications scale

Категория Category	Определение Symptoms
<b>Категория 0</b> Category 0	<b>Реакции и осложнений нет</b> Neither negative reactions nor complications
<b>Категория 1</b> Category 1	<b>Легкой степени: температура &lt; 38 °С, другие незначительные симптомы, без долгосрочных болезненных последствий. Возможна симптоматическая терапия</b> Mild: temperature < 38 °C, minor symptoms, no long-term consequences. Symptomatic therapy is possible
<b>Категория 2</b> Category 2	<b>Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможные долгосрочные последствия (например: аллосенсибилизация, в качестве причины рефрактерности к трансфузиям)</b> Medium: symptoms requiring treatment, stable hemodynamic and ventilation vitals, possible long-term effects (for example: decline tolerance to blood transfusions)
<b>Категория 3</b> Category 3	<b>Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели</b> Severe (life-threatening): unstable hemodynamic and ventilation characteristics
<b>Категория 4</b> Category 4	<b>Летальный исход от осложнения, выявленного в течение 24 часов после трансфузии</b> Death from complications detected within 24 hours after transfusion

## References

- Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. Proc Nat Acad Sci USA. 2007;104:17063–68.
- Reynolds JD, Hess DT, Stamler JS. The transfusion problem: role of aberrant S-nitrosylation. Transfusion. 2011;51:852–8.
- Baek JH, D'Agnillo F, Vallelian F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. J Clin Invest. 2012;122:1444–58.
- Kriebardis AG, Antonelou MH, Stamoulis KE, Economou-Petersen E, Margaritis LH, Papassideri IS. RBC-derived vesicles during storage: Ultrastructure, protein composition, oxidation, and signaling components. Transfusion. 2008;48:1943–53.
- Cardo LJ, Hmel P, Wilder D. Stored packed red blood cells contain a procoagulant phospholipid reducible by leukodepletion filters and washing. Transfus Apher Sci. 2008;38:141–7.
- Sweeney J, Koultab N, Kurtis J. Stored red blood cell supernatant facilitates thrombin generation. Transfusion. 2009;49:1569–79.

7. Silliman CC, Clay KL, Thurman GW, Johnson CA, Ambruso DR. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med.* 1994;124:684–94.
8. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther.* 2002;9:389–95.
9. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: Proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion.* 2005;45:335–395.
10. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of the fittest? — Survival of stored red blood cells after transfusion. *Cell Mol Biol.* 2004;50:197–203.
11. Zeiler T, Muller JT, Kretschmer V. Flow-cytometric determination of survival time and 24-hour recovery of transfused red blood cells. *Transfus Med Hemother.* 2003;30:14–9.
12. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Schaap NP, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion.* 2008;48:1478–85.
13. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care.* 2009;13 Suppl 5:S11.
14. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components : recommendation No. R (95) 15. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). Strasbourg. 2017. 540 p.
15. Prowse CV, de Korte D, Hess JR, van der Meer PF; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Commercially available blood storage containers. *Vox Sang.* 2014;106:1–13.
16. D'Alessandro A, Reisz JA, Culp-Hill R, Korsten H, van Bruggen R, de Korte D. Metabolic effect of alkaline additives and guanidine/gluconate in storage solutions for red blood cells. *Transfusion.* 2018;58:1992–2002.
17. Zehnder L, Schulzki T, Goede JS, Hayes J, Reinhart WH. Erythrocyte storage in hypertonic (SAGM) or isotonic (PAGGSM) conservation medium: influence on cell properties. *Vox Sang.* 2008;95:280–7.
18. Approval of technical regulations on safety of blood, its products, blood substitutes and the technical facilities used in transfusion and infusion therapy (with changes of October 12, 2010): The resolution of the Government of the Russian Federation of January 26, 2010, No. 29 (in Russian).
19. Politis C, Wiersum JC, Richardson C, Robillard P, Jorgensen J, Renaudier P et al. The international haemovigilance network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: technical issues and results. *Vox Sang.* 2016;111:409–17.
20. Buch J., Sachs UJH. Pulmonary transfusion reactions. *Transfus Med Hemother.* 2008;35:337–45.
21. Zhiburt EB, Protopopova EB, Gubanov MN, Kayumova LI, Kuzmin NS, Tankayeva HS. Transfusion-associated circulatory overload — «new» adverse effect of blood transfusion. *Transfusiology.* 2016;17:75–89 (in Russian).
22. Afonin AN, Moroz VV, Karpun NA. Acute transfusion-associated lung injury. *General Reanimatology.* 2009;2:70–5 (in Russian).

## Иммуногематология переливания эритроцитсодержащих компонентов

### Введение

Понятие «группа крови» используется для классификации крови на основе иммунологических отличий,

которые заключаются в присутствии или отсутствии антигенов белковой или углеводной природы на эритроцитах, тромбоцитах, в плазме. В более узком смысле слова под группой крови часто понимают совокупность антигенов на поверхности эритроцитов и естественных антител (изогемагглютининов) в плазме. Система групп крови состоит из одного и более антигенов, которые имеют одинаковую биохимическую природу и контролируются одним генетическим локусом. Каждая система групп крови наследуется независимо от других систем. Многообразие антигенов групп крови, принадлежащих к одной системе, определяется числом аллельных вариантов гена в популяции. Система АВ0 включает три аллеля 0, А и В (для простоты не рассматриваются редкие варианты). Диплоидный набор хромосом обеспечивает комбинацию из двух аллелей, что в сумме и определяет группу крови. В 1980 г. была принята терминология Международного общества по переливанию крови (International Society of Blood Transfusion — ISBT) для обозначения систем и антигенов групп крови, однако традиционные названия также продолжают использоваться. К настоящему времени определено 36 систем, включающих более 300 антигенов групп крови [1]. Потенциально многие из них способны вызвать иммунный ответ у реципиента, чьи эритроциты не содержат данных антигенов. Аллоиммунные антитела могут быть причиной посттрансфузионных реакций у больных, получивших при переливании несовместимые эритроциты; проникая через плаценту, аллоиммунные антитела матери могут привести к гемолизу эритроцитов плода и гемолитической болезни. Клиническая значимость иммунного ответа против различных антигенов неодинакова и определяется частотой встречаемости данного антигена в популяции, его иммуногенностью, титром и классом антител [2–4]. Выделены наиболее клинически значимые антигены групп крови, по которым определяют совместимость с целью избежать осложнения или сенсibilизации в результате переливания несовместимых ЭСК. Несовместимыми считаются эритроциты, против которых у реципиента уже есть антитела (что повлечет немедленную посттрансфузионную реакцию), а также эритроциты, которые могут вызвать иммунный ответ на трансфузионно опасные антигены. Рекомендуется не переливать ЭСК, которые могут вызвать иммунный ответ на наиболее клинически значимые антигены, в первую очередь у женщин с фертильным потенциалом. Первое переливание таких эритроцитов не вызовет немедленного осложнения, однако приведет к сенсibilизации или появлению аллоиммунных антител.

Антитела в сыворотке реципиента принято подразделять на естественные (или регулярные) и аллоиммунные (или нерегулярные). Регулярными являются анти-А и/или анти-В антитела, которые появляются в крови без иммунизации эритроцитами и являются

ответом на А- и В-подобные антигенные детерминанты микроорганизмов [5–7]. У всех лиц группы 0 и А в сыворотке присутствуют анти-В антитела; у всех лиц группы 0 и В в сыворотке присутствуют анти-А антитела. АВ0-совместимость эритроцитов является первым важнейшим условием безопасной трансфузии. Аллоиммунные антитела могут быть следствием несовместимой трансфузии, трансплантации аллогенного костного мозга или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, беременности, другого контакта с групповыми антигенами. Наиболее опасны аллоиммунные антитела класса IgG, так называемые неполные антитела. Самым иммуногенным является антиген D системы резус. Около 15% европейского населения отрицательны по этому антигену и имеют очень высокий шанс выработать анти-D антитела в ответ на введение D-положительных эритроцитов [8]. Поэтому совместимость крови реципиента и донора по антигену D является обязательной. Помимо антигенов А, В и D к клинически значимым относят антигены с, Е, С, е системы резус и антиген K1 системы Kell (антиген Kell), антитела к которым могут вызывать как посттрансфузионные осложнения, так и гемолитическую болезнь новорожденных [9]. Наиболее опасными не-анти-D антителами, вызывающими гемолитическую болезнь новорожденных, являются анти-Kell и анти-с антитела. В связи с этим определенным категориям реципиентов, в том числе девочкам и женщинам репродуктивного возраста, не переливают эритроциты, которые могут привести к иммунизации против клинически значимых антигенов систем резус и Kell.

У больных, которым регулярно проводятся трансфузии эритроцитов, встречаются антитела к антигенам систем Кидд, MNSs, Левис, Даффи и др. Присутствие аллоиммунных антител в крови реципиента затрудняет подбор совместимых эритроцитов и заставляет принимать меры для выявления и идентификации аллоиммунных антител, а также проводить серологическую оценку совместимости крови реципиента и донора [10].

Предтрансфузионное тестирование крови реципиента включает в себя следующее:

- 1) определение группы крови по системе АВ0;
- 2) определение резус-принадлежности по наличию или отсутствию антигена D;
- 3) определение Kell-принадлежности (по наличию или отсутствию антигена K1);
- 4) фенотипирование эритроцитов, т. е. определение антигенов эритроцитов С, с, Е, е у девочек и женщин репродуктивного возраста, у больных, которым показаны повторные трансфузии, у больных с аллоиммунными антителами или несовместимыми трансфузиями в анамнезе;
- 5) скрининг на антиэритроцитарные антитела;
- 6) установление специфичности антител, если они обнаружены;
- 7) индивидуальный подбор ЭСК с проведением пробы на индивидуальную совместимость между сывороткой/плазмой реципиента и эритроцитами донора.

#### Алгоритм исследования крови реципиентов Группа крови АВ0

Определение проводят перекрестным способом с применением реагентов анти-А, анти-В для исследования антигенов эритроцитов и стандартных эритроцитов А<sub>1</sub> и В для выявления регулярных анти-А и анти-В антител. Реагент анти-АВ при определении группы крови АВ0 на плоскости можно использовать для дополнительного контроля активности и специфичности реакции с реагентами анти-А и анти-В. Тест-эритроциты группы 0 используют для исключения неспецифической реакции сыворотки. Тестирование проводят в реакции агглютинации на плоскости, в пробирках, в гелевых картах, автоматических анализаторах в соответствии с инструкциями к реагентам и оборудованию. Группу крови АВ0 устанавливают в соответствии с табл. 6. Причиной расхождений прямого и обратного тестов могут быть экстраагглютинины анти-А<sub>1</sub> у лиц с антигеном А<sub>2</sub> — разновидностью антигена А. Все коммерческие анти-А реагенты одинаково реагируют

**Таблица 6.** Определение группы крови АВ0 перекрестным методом  
**Table 6.** ABO blood typing by cross-matching

Реакция эритроцитов с реагентами анти-А и анти-В <i>Interaction of erythrocytes with anti-A and anti-B monoclonal antibodies</i>		Реакция сыворотки крови с тест-эритроцитами <i>Interaction of serum with standard erythrocytes</i>		Группа крови <i>Blood type</i>
Анти-А <i>Anti-A</i>	Анти-В <i>Anti-B</i>	А1	В	
-	-	+	+	0
+	-	-	+	А
-	+	+	-	В
+	+	-	-	АВ

с А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> антигенами. Подтвердить присутствие антигена А<sub>2</sub> можно с помощью дополнительного теста с реагентом анти-А<sub>1</sub>: реакция должна быть отрицательной или очень слабой (с некоторыми образцами А<sub>2</sub>).

В случае выявления у реципиента антигена А<sub>2</sub> и экстраагглютининов анти-А<sub>1</sub> переливают эритроциты, не содержащие антиген А<sub>1</sub>:

- больному с группой крови А<sub>2</sub> — эритроциты группы 0,
- больному с группой крови А<sub>2</sub>В — эритроциты группы 0 или В.

### Резус-принадлежность

Резус-принадлежность определяют с помощью реагентов анти-D на основе IgM антител, т. е. в прямой агглютинации. Выявление слабых вариантов антигена D у реципиентов не проводят. Исключение составляют беременные женщины, когда решается вопрос о целесообразности введения антирезус-иммуноглобулина, а также случаи расхождения в результатах, полученных в разных медицинских учреждениях.

Если реагент анти-D IgM дает слабую положительную агглютинацию с эритроцитами реципиента, рекомендуется провести тестирование с реагентом анти-СЕ. Положительный результат указывает, что на эритроцитах присутствует нормальный, но слабо выраженный антиген D. Такого реципиента считают D-положительным и переливают ему D-положительные ЭСК. Если реакция с реагентом анти-СЕ отрицательная, то следует переливать RhD-отрицательные ЭСК.

### Фенотип эритроцитов

Антигены С, с, Е, е, а также антиген К определяют в реакции агглютинации на плоскости, в пробирках, в гелевых картах, автоматических анализаторах в соответствии с инструкциями к реагентам и оборудованию. Подбор по фенотипу не требует полной идентичности. Следует соблюдать следующее правило: 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 (табл. 7).

### Скрининг на наличие аллоиммунных антител

Тест проводят для выявления клинически значимых антител в сыворотке/плазме реципиента с использованием панели стандартных тест-эритроцитов. Чтобы обнаружить такие антитела, образец плазмы или сыворотки больного инкубируют с тест-эритроцитами, на которых представлены основные клинически значимые антигены, после чего выявляют фиксированные на тест-эритроцитах неполные антитела с помощью

**Таблица 7.** Совместимость фенотипов по антигенам системы резус  
**Table 7.** Compatibility of erythrocyte types with Rhesus antigens

Фенотип реципиента <i>Recipient blood type</i>		Совместимый фенотип донора <i>Suitable blood type of the donor</i>
CC	<b>Гомозиготный</b> <i>Homozygous</i>	CC
cc	<b>Гомозиготный</b> <i>Homozygous</i>	cc
Cc	<b>Гетерозиготный</b> <i>Heterozygous</i>	CC, Cc, cc
EE	<b>Гомозиготный</b> <i>Homozygous</i>	EE
ee	<b>Гомозиготный</b> <i>Homozygous</i>	ee
Ee	<b>Гетерозиготный</b> <i>Heterozygous</i>	EE, Ee, ee

антиглобулинового реагента. Панель стандартных эритроцитов должна состоять не менее чем из трех образцов эритроцитов группы 0, на которых антигены системы резус представлены в гомозиготном состоянии, что увеличивает чувствительность выявления соответствующих антител: ccDEEK-, CCDeeK-, ccd-deeK+. Эритроциты в панели должны быть типированы по системам Даффи, Кидд, MNS, по возможности содержать в фенотипе антигены Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, S, s в гомозиготном состоянии. Не допускается пулирование тест-эритроцитов. Наиболее чувствительным методом исследования является антиглобулиновый тест. Скрининг обычно занимает от 30 до 60 минут.

### Определение специфичности (идентификация) аллоиммунных антител

В случае выявления у больного аллоиммунных антител должна быть определена их специфичность (идентификация антител) для того, чтобы подобрать донорские эритроциты, не несущие соответствующий антиген.

Для идентификации антител используют расширенную панель эритроцитов группы 0. Панель стандартных эритроцитов сопровождается паспортом с описанием антигенных фенотипов эритроцитов и состоит из такого сочетания фенотипов, которое позволяет определить специфичность аллоиммунных антител. Идентификация антитела может включать в себя дополнительные стадии, предназначенные для определения оптимальной температуры реактивности антитела и определения аутологичной реактивности антитела. Фенотипирование крови больного помогает идентификации антител, так как позволяет оценить, какие антитела можно ожидать, а какие исключить у данного больного.

### Проба на индивидуальную совместимость

Проба на индивидуальную совместимость — это реакция между сывороткой/плазмой реципиента и эритроцитами выбранного донора. Проба должна показать, во-первых, совместимость по системе АВ0, во-вторых, отсутствие в сыворотке больного аллоиммунных антител, направленных против эритроцитов донора.

Проба на АВ0-совместимость обязательно проводится перед трансфузией независимо от полноты лабораторного серологического исследования. В зависимости от результатов скрининга антител, проба на индивидуальную совместимость может включать или не включать этап выявления неполных антител.

Если у реципиента при скрининге не обнаружены аллоиммунные антитела и в анамнезе нет данных о несовместимых трансфузиях и выявленных в прошлом аллоиммунных антителах, то проба на индивидуальную совместимость может быть ограничена подтверждением АВ0-совместимости, т. е. проведена в один этап.

Во всех других случаях проводится проба на индивидуальную совместимость в два этапа с выявлением неполных аллоиммунных антител.

Наиболее чувствительным является непрямой антиглобулиновый тест, включающий этап инкубации при 37 °С. Двухэтапная проба на индивидуальную совместимость — это лабораторное исследование.

Агглютинация на любом этапе проведения пробы свидетельствует о несовместимости и означает, что данный ЭСК не может быть перелит данному реципиенту. Проба на индивидуальную совместимость не дает информации о специфичности иммунных антител в сыворотке больного. Специфичность антител можно определить с помощью панели стандартных типированных эритроцитов в отдельном исследовании.

Проба на совместимость служит для предотвращения немедленной посттрансфузионной реакции, так как выявляет уже присутствующие у реципиента антитела, и не может предотвратить переливания несовместимых ЭСК, если к ним нет антител у реципиента (например, трансфузии D-положительных эритроцитов D-отрицательному неиммунизированному реципиенту).

### Рекомендации

Для переливания необходимо использовать совместимый, желателен идентичный по группе АВ0, ЭСК в соответствии с табл. 8.

При невозможности определить группу АВ0 следует переливать ЭСК группы 0.

Реципиентам с экстраагглютинидами анти- $A_1$  следует переливать ЭСК, не содержащие антиген  $A_1$ :

- больному с группой крови  $A_2$  — ЭСК группы 0,
- больному с группой крови  $A_2B$  — ЭСК группы 0 или В.

Таблица 8. АВ0-совместимость

Table 8. АВ0 blood type compatibility of recipient and donor

АВ0-фенотип реципиента <i>ABO blood type of the recipient</i>	АВ0-фенотип ЭСК (в порядке предпочтительности) <i>Compatible blood type of donor's products (in order of preference)</i>
0	A, 0
A	B, 0
B	AB, A, B, 0
AB	0

D-положительным реципиентам возможно, в случае отсутствия D-положительных ЭСК, переливать D-отрицательные ЭСК; D-отрицательным реципиентам рекомендовано переливать D-отрицательные ЭСК.

Kell-отрицательным реципиентам переливают Kell-отрицательные ЭСК; Kell-положительным реципиентам переливают Kell-положительные или Kell-отрицательные ЭСК.

Девочкам и женщинам репродуктивного возраста; больным, которым показаны повторные трансфузии; больным с аллоиммунными антителами или несовместимыми трансфузиями в анамнезе рекомендуется осуществлять фенотипирование по антигенам С, с, Е, е, выполнять трансфузии ЭСК, совместимых по антигенам С, с, Е, е. По показаниям проводится тестирование на другие группы крови.

В сыворотке реципиента необходимо провести поиск аллоиммунных антител с использованием панели стандартных типированных эритроцитов (не менее 3 фенотипов) с применением непрямого антиглобулинового теста или теста с равной чувствительностью.

При обнаружении аллоиммунных антител необходимо провести их идентификацию. Больному с антителами можно переливать только ЭСК без соответствующего антигена.

Для больного, у которого когда-либо были обнаружены аллоиммунные антитела, должен быть подобран ЭСК без соответствующего антигена даже в тех случаях, когда титр антител снизился или не детектируется на момент переливания.

Должны быть выполнены тесты на совместимость сыворотки/плазмы реципиента и выбранного ЭСК. Используемые методы должны выявлять АВ0-несовместимость и клинически значимые аллоиммунные антитела (лучше использовать антиглобулиновый тест или тесты с аналогичной чувствительностью).

Непосредственно перед трансфузией необходимо провести подтверждающее определение АВ0-принадлежности крови реципиента и донора, пробу на АВ0-совместимость, биологическую пробу.

## References

1. <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 10th ed. Blackwell Science. 1997. p. 115–212.
3. Daniels G, Poole J, de Silva M, Callaghan T, MacLennan S, Smith N. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfus Med*. 2002;12:287–95.
4. Hoeltge GA, Domen RE, Rybicki LA, Schaffer PA. Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:42–5.
5. Wiener AS. Origin of naturally occurring hemagglutinins and hemolysins; a review. *J Immunol*. 1951;66:287–95.
6. Springer GF, Horton RE. Blood group isoantibody stimulation in man by feeding blood group-active bacteria. *J Clin Invest*. 1969;48:1280–91.
7. Arthur CM, Sullivan HC, Germer-Smith C, Ahmed-Kamili N, Bennett A, Patel SR et al. Microbial exposure regulates the development of anti-blood group antibodies. *Blood*. 2016;128:20.
8. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev*. 1988;2:129–50.
9. Dajak S, Culic S, Stefanovic V, Lukacevic J. Relationship between previous maternal transfusions and haemolytic disease of the foetus and newborn mediated by non-RhD antibodies. *Blood Transfus*. 2013;11:528–32.
10. Hendrickson JE, Tormey CA. Red blood cell antibodies in hematology/oncology patients: interpretation of immunohematologic tests and clinical significance of detected antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:635–51.

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов в акушерстве

### Острая анемия в акушерстве

При трансфузиях ЭСК в акушерстве следует придерживаться строгих показаний для переливания ЭСК, учитывать особенности иммуногематологического статуса беременных, соблюдать регламентированные правила заготовки и предтрансфузионной подготовки компонентов донорской крови. В практике акушерства применяются основные принципы менеджмента крови [1–4].

Основными показаниями для переливания ЭСК в акушерстве являются: острая постгеморрагическая анемия (кровопотеря при беременности, в родах, кесаревом сечении, в послеродовом периоде); тяжелая форма железодефицитных анемий при подготовке к самопроизвольным родам или оперативному родоразрешению; выраженная анемия, обусловленная интоксикацией на фоне гнойно-септических осложнений; апластическая анемия у беременных [5–8].

Острая анемия развивается у акушерских больных вследствие кровотечения при беременности, в родах, в послеродовом периоде. Лечение акушерского кровотечения проводится усилиями мультидисциплинарной бригады (*уровень доказательности I, степень на-*

*дежности рекомендации C*). Кровотечения, при которых требуются переливания ЭСК, развиваются во время беременности и в родах при предлежании плаценты и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, разрыве матки, а также в послеродовом периоде при гипотонии или атонии матки, задержке в полости матки части последа, разрывах мягких тканей родовых путей, при врожденных и приобретенных нарушениях системы гемостаза. Для решения вопроса о переливании ЭСК необходимо оценить объем кровопотери одним из объективных методов, состояние больной, данные лабораторного обследования [9–12].

Объем кровопотери:

- физиологическая кровопотеря — до 10% объема циркулирующей крови (ОЦК) или до 500 мл во время родов и до 1000 мл во время операции кесарева сечения;
- патологическая кровопотеря — от 10 до 30% ОЦК, более 500 мл во время родов и более 1000 мл во время операции кесарева сечения;
- массивная кровопотеря — превышающая 30% ОЦК.

Выраженность клинических проявлений кровопотери зависит от степени дефицита общего ОЦК и скорости кровопотери. Диагностика, остановка кровотечения и трансфузионная терапия выполняются одновременно с контролем состояния больной.

С целью своевременной коррекции транспорта кислорода при массивной кровопотере в акушерстве в качестве одного из показаний для применения «протокола массивной трансфузии» и незамедлительного переливания ЭСК рекомендовано рассматривать шоковый индекс Алговера  $\geq 1,4$  [13, 14].

С целью снижения рисков при переливании ЭСК для лечения острой анемии у акушерских больных рекомендуется рестриктивная трансфузионная стратегия (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации A*). Сравнение либеральной стратегии переливания ЭСК (целевая концентрация гемоглобина 90–100 г/л) с рестриктивной стратегией (целевая концентрация гемоглобина 70–80 г/л) не выявило значимой разницы в исходах у больных. Таким образом, рекомендуемую целевую концентрацию гемоглобина 70–80 г/л следует использовать как руководство при переливании эритроцитов (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*) [4, 15, 16].

### Показания к назначению эритроцитсодержащих компонентов в акушерстве

Целевая концентрация гемоглобина 70 г/л, гематокрит 25%, эритроциты менее  $2 \times 10^{12}/л$  и наличие симптомов декомпенсации анемии (гипоксии): снижение артериального давления (АД) до 90/60 мм рт. ст. и ниже, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 100 в минуту и более, частоты дыхательных движений (ЧДД) больше 24 в минуту в покое [2, 17].

В качестве дополнительных критериев рекомендуется рассматривать электрокардиографические пока-

затели (экстрасистолия, сглаженность зубцов Т или отрицательные зубцы Т, депрессия сегмента ST) и показатели транспорта кислорода (низкое насыщение гемоглобина венозной крови кислородом) [18—21].

Трансфузию ЭСК у акушерских больных необходимо рассматривать в индивидуальном порядке, так как организм беременной имеет особенности и трансфузии сопряжены с высоким риском посттрансфузионных осложнений. При назначении ЭСК в акушерстве возможна иммуносенсибилизация беременных, которая сопровождается гиперпродукцией различных антител к клеткам крови: эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, что может проявляться гемолитической болезнью плода, тромбоцитопенией, наличием антилейкоцитарных антител у женщины. Эти факторы повышают риск развития посттрансфузионных осложнений и неэффективность применения донорских компонентов крови у акушерских больных [22, 23].

### Предтрансфузионная подготовка эритроцитсодержащих компонентов для беременных

Предтрансфузионная подготовка ЭСК проводится с учетом сопутствующих заболеваний и патологий, а также трансфузионного анамнеза женщины [1, 4, 15, 24].

1. Обязательна лейкоредукция ЭСК.
2. Отмытые эритроциты применяют для беременных с отягощенным аллергологическим или трансфузиологическим анамнезом.
3. При острой массивной кровопотере предпочтительно использовать ЭСК со сроком хранения не более 14 суток со дня заготовки.

### Техника трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у акушерских больных

1. Трансфузию ЭСК следует проводить только через микроагрегатный фильтр с размером пор 40 мкм.
2. Непосредственно после трансфузии ЭСК необходимо оценить показатели состояния больной: клинические данные, пульс, АД, ЧДД, цвет мочи. После переливания ЭСК во время беременности — оценить показатели жизнедеятельности плода методом кардиотокографии.
3. На следующие сутки проводят контроль эффективности трансфузионной терапии: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.
4. При кровотечениях во время оперативного родоразрешения использование интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов позволяет минимизировать или даже исключить трансфузии донорских ЭСК (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B*) [1, 25].

### Основные понятия и рекомендации при лечении анемии во время беременности

Анемия — снижение концентрации гемоглобина менее 110 г/л (1-й триместр), менее 105 г/л (2—3-й триместры), менее 100 г/л (послеродовый период).

Степени тяжести анемии: 90—110 г/л — легкая, 70—90 г/л — средняя, ниже 70 г/л — тяжелая.

При наступлении беременности необходим контроль лабораторных данных не реже 1 раза в триместр.

Режим питания во время беременности — полноценная диета, содержащая мясные продукты [26, 27].

### Диагностика послеродовой анемии

Анемия развивается у 29% беременных в третьем триместре, однако послеродовое кровотечение является основным фактором развития тяжелой послеродовой анемии [3, 28]. Клинически значимой послеродовой анемией считают снижение концентрации гемоглобина менее 100 г/л. Обычно такие значения являются следствием кровопотери в родах свыше нормы или присутствовавшей до родов железодефицитной анемии [29—31]. Решение о контроле концентрации гемоглобина после родов следует принимать с учетом объема кровопотери и клинического состояния родильницы (выраженность анемического синдрома) [32—36].

Терапевтические подходы при анемии у беременных зависят от срока беременности и степени тяжести анемии (табл. 9). При анемии легкой и средней степени тяжести назначаются препараты железа — пероральные или парентеральные формы, эритропоэтин в сочетании с парентеральным введением препаратов железа [37—39]. Значение концентрации гемоглобина, при котором показано переливание ЭСК, составляет 70 г/л, однако необходимость трансфузии зависит от выраженности клинических симптомов анемии. Выраженная слабость, головокружение, обмороки, тахикардия в покое являются показаниями для трансфузии ЭСК [40—44].

После нормализации концентрации гемоглобина терапия препаратами железа у беременных и родильниц должна продолжаться не менее 3 месяцев [38, 39, 45—50].

### Литература

1. Приказ № 183н от 2 апреля 2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов» МЗ РФ.
46. Коноводова ЕН, Серов ВН, Бурлев ВА, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Протопопова ТА и др. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Акушерство и гинекология. 2012;4/2:3—9.

Остальные источники см. в References.

### References

1. The order No. 183n "On validation of regulations of clinical use of donor blood and(or) its components" of the Ministry of Health of Russia (in Russian).
2. Guidelines for the administration of blood products. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd. Royal College of Nursing, Australia. 2nd edition. December 2011. 104 p.
3. Prevention and management of postpartum haemorrhage. RCOG Green-top Guideline, 2007. No. 52.

**Таблица 9.** Рекомендации по терапии анемии при беременности и в послеродовом периоде  
**Table 9.** Guidelines for the treatment of anemia during pregnancy and the postpartum period

Срок беременности <i>Gestational age</i>	Лечение <i>Treatment</i>	Уровень доказательности и степень надежности рекомендаций <i>Level of evidence, grade of recommendation</i>
<b>1-й триместр</b> <i>1st trimester</i>	<b>Анемия, железодефицит — пероральный препарат железа , 200 мг/сут. Парентеральные препараты железа противопоказаны</b> <i>Anemia, iron deficiency — oral iron supplement, 200 mg/day. Parenteral iron supplements are contraindicated</i>	
	<b>Анемия (концентрация гемоглобина 90—105 г/л): пероральный препарат железа , 100 мг/сут; если повышение концентрации гемоглобина менее 10% от исходного значения за 2 недели — переход на внутривенный препарат железа при сроке беременности более 14 недель</b> <i>Anemia (hemoglobin 90–105 g/L): oral iron supplement, 100 mg/day; if hemoglobin concentration raise less than 10% in 2 weeks — switch to intravenous iron supplements if gestation more than 14 weeks</i>	IIB
<b>2-й триместр</b> <i>2nd trimester</i>	<b>Концентрация гемоглобина &lt; 80 г/л: препарат железа внутривенно в дозе 20 мг/кг (не более 1500 мг), однократно либо два введения с интервалом в неделю до достижения концентрации гемоглобина &gt; 105 г/л</b> <i>Hemoglobin concentration &lt; 80 g/L: intravenous iron supplements with 20 mg/kg (no more than 1500 mg) once or twice in week until hemoglobin concentration raise up to &gt; 105 g/L</i>	IIB
<b>3-й триместр</b> <i>3rd trimester</i>	<b>Парентеральный препарат железа (расчет по массе тела)</b> <i>Parenteral oral supplement (calculation by body weight)</i>	IB
<b>Послеродовый период</b> <i>Postpartum period</i>	<b>Концентрация гемоглобина 95—110 г/л: пероральный препарат железа, 200 мг/сут</b> <i>Hemoglobin concentration 95–110 g/L: oral iron supplement in dosage 200 mg/day</i>	IB
	<b>Концентрация гемоглобина 85—95 г/л: препарат железа парентерально в дозе 200—500 мг/сут до достижения концентрации гемоглобина &gt; 100 г/л, далее переход на терапию пероральным препаратом железа</b> <i>Hemoglobin concentration 85–95 g/L: iron supplement I. V., 200–500 mg, till hemoglobin concentration raise up to 100 g/L and more, then switch to per os therapy</i>	IIC
	<b>Концентрация гемоглобина &lt; 80 г/л: эритропоэтин + препарат железа парентерально</b> <i>Hemoglobin concentration &lt; 80 g/L: erythropoietin + I. V. iron supplement</i>	IC
	<b>Концентрация гемоглобина &lt; 70 г/л и/или выраженные клинические проявления анемического синдрома — трансфузия ЭСК, далее терапия эритропоэтином + препарат железа парентерально</b> <i>Hemoglobin concentration &lt; 70 g/L and/or anemic syndrome manifestation — RCCs transfusion, then erythropoietin therapy + I. V. iron supplement</i>	IC

4. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122:241–75.

5. Wise A, Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:281–7.

6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-CGWAVE0663>

7. Kotze A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T et al. British Committee for Standards in Haematology guidelines on the identification and management of pre-operative anaemia. *Br J Haematol*. 2015;171:322–31. doi: 10.1111/bjh.13623

8. Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA). Available at: <http://www.nataonline.com>

9. Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212: 272–80.

10. National Blood Authority Australia PBM Guidelines. Available at: <http://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>

11. Munnoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017; 72: 233–47.

12. Arnold DL, Williams MA, Miller RS, Qiu C, Sorensen TK. Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruption

- placentae – a retrospective case-control study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35: 446–52.
13. Intraoperative cell salvage education workbook. Edition 1. December 2008.
  14. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:332–95.
  15. Villar J, Valladarius E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroll O, Velazco A et al. WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet.* 2006;367:1819–29.
  16. McDonnell NJ, Kennedy D, Long LJ, Gallagher-Swann MC, Paech MJ. The development and implementation of an obstetric cell salvage service. *Anaesth Intensive Care.* 2010; 38: 492–9.
  17. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, Brohi K, Clark R, Collis R et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives. *Anaesthesia.* 2016; 71: 743–7.
  18. Engelbrecht S, Wood EM, Cole-Sinclair MF. Clinical transfusion practice update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. *Med J Aust.* 2013;199:397–401.
  19. Nigam A, Prakash A, Saxena P. Blood transfusion in obstetrics. *Kathmandu Univ Med J.* 2013;11:355–9.
  20. Prick BW, Steegers EA, Jansen AJ, Hop WC, Essink-Bot ML, Peters NC et al. Well being of obstetric patients on minimal blood transfusions (WOMB trial). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;16:83.
  21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline. Blood Transfusion in Obstetrics. 2015.
  22. Milman N. Prepartum anemia: Prevention and treatment. *Ann Hematol.* 2008;87:949–59.
  23. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J.* 2005;5:579–83.
  24. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol.* 2006;135:634–41.
  25. National Clinical Guideline Centre (UK). Blood Transfusion. National Institute for Health and Care Excellence (UK). London. 2015.
  26. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr.* 2008;138:2534–6.
  27. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:773–81.
  28. You WB, Zahn CM. Postpartum haemorrhage: abnormally adherent placenta, uterine inversion, and puerperal haematomas. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:184–97.
  29. Baptista Gonzalez HA, Vidal Gonzalez VM; Mexican College of Obstetrics and Gynecology Specialists. Clinical practice guidelines. Transfusional support and treatment in women with obstetric haemorrhage. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77:S87–S128.
  30. Girard T, Moril M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:267–74.
  31. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119:215–6.
  32. Kacmar RM, Mhyre JM, Scavone BM, Fuller AJ, Toledo P. The use of postpartum hemorrhage protocols in United States academic obstetric anesthesia units. *Anesth Analg.* 2014;119:906–10.
  33. Lalonde A. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:108–18.
  34. Nebout S, Merbai N, Faitot V, Keita H. Management of major postpartum hemorrhage. *Presse Med.* 2013;43:111–117.
  35. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization. 2012.
  36. Breymann C, Honegger C, Hosli I, Surbek D, Breymann Ch. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:1229–34.
  37. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med.* 2012;40:397–402.
  38. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane library,* 2011. CD003094. pub3.
  39. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739–56.
  40. WHO iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. WHO/NHD/01.3, World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2001.
  41. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444–54.
  42. Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2011;14:625–34.
  43. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156:588–600.
  44. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:257S–64S.
  45. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutrition.* 2005;135:850–5.
  46. Konovodova EN, Serov VN, Burle VA, Tyutyunnik VL, Kan NE, Sukhich GT. Diagnosis, prophylaxis and treatment of iron-deficiency states in pregnant women and puerperas. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;4/2:3–9 (in Russian).
  47. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med.* 2012;40:469–74.
  48. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:51–60.
  49. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:431–7.
  50. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110:267–78.

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

### Введение

В неонатологии следует выделить особые условия проведения трансфузий донорских ЭСК, придерживаться строгих показаний учитывать особенности иммуногематологического статуса новорожденного, соблюдать необходимые правила заготовки и предтрансфузионной подготовки компонентов донорской крови.

### Виды трансфузий эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

1. Большие трансфузии (объем трансфузии более 25 мл/кг):

- заменное переливание крови;
- частичное заменное переливание крови.

2. Малые трансфузии (вводимый объем менее 25 мл/кг) применяются для коррекции анемии у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела, постгеморрагической и гемолитической анемии новорожденных и в качестве периоперационного ведения новорожденных с хирургической патологией некардиологического профиля.

### Большие трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

#### Заменное переливание крови (двойной заменяемый объем крови) у новорожденных

Основным показанием для проведения заменного переливания крови является выраженная гипербилирубинемия. Концентрация непрямого билирубина зависит от постнатального возраста и влияния таких факторов риска, как гемолитическая болезнь новорожденного, дефицит глюкозо-6-фосфатазы, недоношенность, сепсис, ацидоз и гипоальбуминемия [1]. Объем для проведения заменного переливания крови составляет 160–200 мл/кг в зависимости от гестационного возраста [2].

**Рекомендация 1.** Для заменного переливания крови предпочтительнее использовать двойной объем (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C) [2].

При применении заменного переливания крови двойным объемом происходит обмен до 80–90% эритроцитов и снижение сывороточной концентрации билирубина на 50% по сравнению с предтрансфузионными показателями [3]. Побочными явлениями при заменном переливании крови являются: тромбоцитопения, метаболические нарушения (гипокальциемия, гипергликемия или гипогликемия, гипернатриемия, гиперкалиемия) и тромбоз пупочной вены, который в свою очередь может приводить к некротизирующему энтероколиту [4]. После заменного переливания крови

необходимо контролировать концентрацию тромбоцитов из-за возможного эффекта «вымывания».

**Рекомендация 2.** При проведении заменного переливания крови рекомендуется назначение глюконата кальция (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B) [5].

#### Частичное заменное переливание крови

**Рекомендация 3.** Частичное заменное переливание крови применяют при тяжелой врожденной анемии, ассоциированной с застойной сердечной недостаточностью (отечная форма гемолитической болезни новорожденного, хроническая фетоплацентарная или фетофетальная постгеморрагическая анемия) в случае необходимости коррекции анемии без увеличения объема крови [5].

Для частичного заменного переливания крови используют ЭСК с гематокритом около 0,70. Необходимое количество крови рассчитывается по формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{Hct_{\text{желаемый}} - Hct_{\text{большого}}}{Hct_{\text{ЭСК}} - Hct_{\text{большого}}} \times \text{Объем крови новорожденного.}$$

Объем крови доношенного новорожденного составляет 80 мл/кг, недоношенного — 100 мл/кг.

**Рекомендация 4.** Частичное заменное переливание крови применяют при полицитемии с целью гемодилюции. Показания: центральный гематокрит > 0,65 при наличии таких клинических симптомов, как тахипноэ, гемодинамические нарушения, олигурия, неврологические нарушения (гипотония, тремор, судороги). При центральном гематокрите > 0,70 частичное заменное переливание крови проводится независимо от наличия клинических проявлений. Целью проводимого частичного обменного переливания крови является снижение гематокрита до 0,50 [5]. В качестве объемозамещающего раствора следует использовать кристаллоидные растворы. Альбумин и свежезамороженная плазма не рекомендуются в качестве корректирующего раствора (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации A) [6].

Расчет объема трансфузии проводится по формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{Hct_{\text{большого}} - Hct_{\text{желаемый}}}{Hct_{\text{желаемый}}} \times \text{Объем крови новорожденного.}$$

Желаемый гематокрит равен 0,50.

### Малые трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

#### Коррекция анемии недоношенных

Критерии проведения трансфузий ЭСК для недоношенных новорожденных базируются на мнениях экспертов, относящихся к 4-му уровню доказательности. Однако имеются рандомизированные исследования, в

которых сравнивали рестриктивную и либеральную тактики трансфузии у недоношенных новорожденных [7–12], в которых не выявили значимой разницы между обеими тактиками при анализе длительности искусственной вентиляции легких, концентрации гемоглобина на момент выписки, частоты бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита, перивентрикулярной лейкомаляции, длительности госпитализации и летальности. В 2 из 3 исследований отмечена достоверная разница в положительном эффекте при меньшем количестве трансфузий и в количестве доноров для приготовления компонентов крови на одного ребенка в пользу рестриктивной тактики. В настоящее время остаются вопросы влияния обеих тактик на отдаленные неврологические исходы [7–12]. Учитывая, что нет единого протокола проведения трансфузий ЭСК у новорожденных, большинство лечебно-профилактических учреждений работают по локальным протоколам. В Европейском протоколе по ведению недоношенных с респираторным дистресс-синдромом [13] предложены рестриктивные показатели гемоглобина для трансфузии [10] (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C) (табл. 10). Рекомендованные показатели не могут применяться при крупных хирургических вмешательствах, сепсисе, шоке, кровотечении или при симптомах, присущих анемии (тахикардия, тахипноэ) [5].

**Рекомендация 5.** При проведении трансфузий ЭСК у недоношенных новорожденных рекомендует-

ся придерживаться рестриктивной тактики (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B) (табл. 10) [3, 5, 14–16].

**Рекомендация 6.** Объем вводимого ЭСК составляет 10–20 мл/кг. Трансфузия в объеме 15 мл/кг в основном рекомендуется у новорожденных без кровотечений, длительность трансфузии не более 4 часов (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C) [3].

Особую группу составляют новорожденные с тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями (пороки сердца, бронхолегочная дисплазия и т. п.) и дети, которым проводят ЭКМО.

**Рекомендация 7.** У новорожденных с тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями (пороки сердца, бронхолегочная дисплазия и т. п.) и у детей, которым проводят ЭКМО, рекомендуется поддерживать гематокрит 40%, концентрацию гемоглобина не ниже 120 г/л (уровень доказательности IB, степень надежности рекомендации A) [5, 17–20].

Однако результаты исследования [21], проведенного на 10 новорожденных с бронхолегочной дисплазией, ставят под сомнение представленный уровень доказательности. В исследовании Sawyer et al. [22], в которое были включены 72 новорожденных, которым проводили ЭКМО, выполняли трансфузии эритроцитной массы при гематокрите 40 или 35%. Авторы не выявили значимых различий в выживаемости, длительности ЭКМО, в частоте осложнений между группами больных, на основании чего сделали вывод о том, что для

**Таблица 10.** Пороговые концентрации гемоглобина (г/л) для трансфузий ЭСК у недоношенных [5, 13]

**Table 10.** Hemoglobin concentrations thresholds for RBC transfusion in preterm babies [5, 13]

Возраст (дней) Age (days)	Тип взятия крови Type of sample	Новорожденные, получающие респираторную поддержку*	Новорожденные без респираторной поддержки
		Неонаты, получающие респираторную поддержку*	Неонаты, не получающие респираторную поддержку
		Гемоглобин, г/л (гематокрит, %) Hemoglobin, g/l (hematocrit, %)	Гемоглобин, г/л (гематокрит, %) Hemoglobin, g/l (hematocrit, %)
1–7	Капиллярный Skin prick	≤ 115 (35)	≤ 100 (30)
	Центральный Central	≤ 104	≤ 90
8–14	Капиллярный Skin prick	≤ 100 (30)	≤ 85 (25)
	Центральный Central	≤ 90	≤ 77
≥ 15	Капиллярный Skin prick	≤ 85 (25)	≤ 75 (23)
	Центральный Central	≤ 77	≤ 68

\* Включает все виды респираторной поддержки, масочную или диффузную подачу кислорода.

\* All types of respiratory support (by mask or diffuse oxygen supply) included.

переливания ЭСК у данной категории новорожденных можно использовать более низкие показатели гематокрита. При более низком гематокрите использовали меньшее количество трансфузий ЭСК.

Национальным институтом здоровья детей проводится исследование «Трансфузии у недоношенных» [23] с целью определения показателей для трансфузии ЭСК у недоношенных новорожденных. В исследование включено 1824 недоношенных новорожденных с массой тела менее 1000 г со сроком гестации от 22 до 29 недель. Рандомизация новорожденных проводится по высоким и низким показателям гемоглобина при трансфузиях ЭСК с учетом возраста больных и респираторной поддержки. Другое мультицентровое исследование «Влияние показателей трансфузии на нейрокогнитивные исходы у недоношенных с экстремально низкой массой тела» проводится в Германии. Запланировано включение 920 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, проводится их рандомизация на либеральный и рестриктивный протоколы трансфузий ЭСК [24].

#### Коррекция постгеморрагической и гемолитической анемии в первые сутки жизни

Основными причинами развития анемии в первые сутки жизни являются геморрагический синдром и гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Постгеморрагическая анемия развивается вследствие фетоплацентарной трансфузии, отслойки плаценты, кровотечения из пуповины, легочного, желудочного и внутримозгового кровотечения (внутрижелудочкового, субарахноидального, субдурального). Малые трансфузии ЭСК могут потребоваться для лечения анемии, обусловленной гемолитической болезнью новорожденного по АВ0-системе, резус-конфликтом с концентрацией билирубина в сыворотке, не требующей заменного переливания крови. По данным Британских протоколов, одобренных Национальным сравнительным аудитом [18, 25, 26], показанием к трансфузии ЭСК в первые 24 часа жизни является концентрация гемоглобина 120 г/л.

**Рекомендация 8.** В случаях тяжелой анемии при концентрации гемоглобина менее 80 г/л в сочетании с гиповолемическим шоком и потерей 20% и более ОЦК объем трансфузии может превышать 20 мл/кг и расчет вводимого ЭСК проводится по формуле (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*):

$$\text{Объем крови (мл)} = \frac{Hct_{\text{целевой}} - Hct_{\text{больного}}}{Hct_{\text{ЭСК}}} \times \text{Объем крови новорожденного.}$$

Объем крови новорожденного: 80 мл/кг — у доношенных детей, 100 мл/кг — у недоношенных детей, целевой гематокрит составляет 0,35. Для экстренной коррекции гиповолемии может быть введено 20 мл/кг 0,9% раствора натрия хлорида до трансфузии ЭСК [5].

#### Коррекция анемии у новорожденных детей с хирургической патологией некардиологического профиля

Показания для трансфузии ЭСК в периоперационном периоде с целью коррекции анемии в неонатальной хирургической практике основаны на анализе лабораторных и клинических данных больного, а также прогнозе интраоперационной кровопотери, зависящей от нозологии порока. Пороговые концентрации гемоглобина и величина гематокрита для решения вопроса о трансфузии ЭСК будут несколько выше средних значений для здоровых новорожденных [5, 27]. Рандомизированных клинических исследований, посвященных поиску идеальных тестов и критериев для принятия решения о необходимости трансфузии ЭСК данной категории новорожденных, не существует, все показания основаны на мнениях экспертов (табл. 11) [18, 20, 28—30]. Изучается возможность использования аутологичной пуповинной крови для лечения анемии у новорожденных хирургического профиля. В клинических исследованиях доказано, что трансфузия аутологичных эритроцитов из пуповинной крови новорожденным детям в периоперационном периоде является безопасной и эффективной альтернативой переливания донорских ЭСК [31—35].

#### Методика трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

1. Определить концентрацию гемоглобина и гематокрита до начала трансфузии ЭСК [36].
2. Если объем переливаемого ЭСК составляет более 10 мл/кг, детям с экстремально низкой массой тела его необходимо переливать в 2 приема с интервалом 4 часа.
3. Скорость трансфузии: 2—5 мл/кг/ч (в среднем 3 мл/кг/ч) под контролем частоты дыхания, гемодинамических показателей.
4. Для трансфузии ЭСК следует использовать отдельный венозный доступ, поскольку сочетание с основной инфузионной терапией (например, растворами глюкозы) может приводить к гемолизу.
5. Трансфузия ЭСК проводится только через микроагрегатный фильтр с диаметром пор 40 мкм [18].
6. На время трансфузии ЭСК установить мочевой катетер и сохранять его в течение 2 часов после проведения трансфузии.
7. При появлении признаков гемолиза (макрогематурия, артериальная гипотензия, повышение температуры тела) необходимо прекратить трансфузию ЭСК.
8. Прекратить проведение трансфузии ЭСК при проявлении индивидуальной непереносимости в виде местных реакций (гипертермия, гиперемия кожных покровов, развитие цианоза, появление сыпи на кожных покровах), несмотря на отрицательные биологические пробы до начала трансфузии.
9. Через 4 ч после завершения трансфузии ЭСК определить гематокрит.

**Таблица 11.** Показания к трансфузиям ЭСК в периоперационном периоде новорожденным детям с пороками развития [35]  
**Table 11.** Guidelines of red blood cell transfusions in perioperative period for neonates with malformations [35]

Лабораторные показатели <i>Laboratory values</i>		Клиническая ситуация и состояние новорожденного ребенка в периоперационном периоде <i>Clinical event and status of the newborn infant in the perioperative period</i>
Концентрация гемоглобина, г/л <i>Hemoglobin concentration, g/l</i>	Гематокрит <i>Hematocrit</i>	
< 130	< 0,45	<b>Потеря 10% ОЦК за 1 неделю с нарушенной доставкой кислорода в ткани: острые кровотечения, респираторные нарушения или болезни легких</b> <i>Tissue oxygen delivery impairment due to loss up to 10% of the circulating blood volume within 1 week caused by acute blood loss, respiratory disorders or pulmonary diseases</i>
< 120	< 0,35	<b>Спонтанное дыхание с ингаляцией кислорода &gt; 35% в кислородную палатку или кувез</b> <b>Режим ИВЛ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через назальные канюли и/или ИВЛ в режиме перемежающейся принудительной вентиляции со средним давлением в дыхательных путях 6–8 см вод. ст.</b> <b>Первые 24 часа жизни перед плановой операцией</b> <b>Срочное оперативное вмешательство в течение первых суток жизни</b> <b>Послеоперационный период на 1-й неделе жизни</b> <i>Spontaneous breathing with oxygen insufflation &gt; 35% into an oxygen tent or incubator</i> <i>The ventilation mode with continuous positive airway pressure through the nasal cannulas and/or intermittent mandatory pressure mechanical ventilation with an average airway pressure 6–8 cm H<sub>2</sub>O</i> <i>The first 24 hours of life before a planned operation</i> <i>Urgent surgery in the first day of life</i> <i>The postoperative period at the 1st week of life</i>
< 110	< 0,30	<b>Экстренное оперативное вмешательство в течение первых суток жизни</b> <b>Плановое оперативное вмешательство на 1-й неделе жизни</b> <b>Послеоперационный период на ИВЛ на 2-й неделе жизни</b> <i>Emergency surgery in the first day of life</i> <i>Elective surgery at the 1st week of life</i> <i>Postoperative period on the mechanical lung ventilation at the 2nd week of life</i>
< 100	< 0,30	<b>Стабильный доношенный или недоношенный новорожденный ребенок в послеоперационном периоде с наличием по крайней мере одного из следующих состояний:</b> – зависимость от ингаляции кислорода, тахипноэ (ЧД > 80 уд/мин более суток), усиленная работа дыхания, усиление респираторной поддержки или невозможность снижения респираторной поддержки; – апноэ (более чем 6 эпизодов за 12 ч или 2 эпизода за 24 ч, требующих масочной ИВЛ на фоне приема метилксантина); – тахикардия (устойчивая ЧСС > 180 уд/мин в течение 24 ч); – низкая прибавка в массе тела (< 10 г в сутки в течение 4 дней при получении 100 ккал/кг в день), снижение аппетита, активности или другие знаки/симптомы, связанные со снижением оксигенации, вялость, сонливость <i>A stable, full-term or premature neonate during a postoperative period with one or more following conditions:</i> <i>– dependence on oxygen, tachypnea (RR &gt; 80 per minute for more than one day), labored breathing, sustainable respiratory support, inability of respiratory support reduction;</i> <i>– apnea (more than 6 episodes in 12 hours or 2 episodes in 24 hours, necessity of face mask mechanical ventilation during methylxanthine administration);</i> <i>– tachycardia (stable heart rate &gt; 180 beats per minute for 24 hours);</i> <i>– low weight gain (&lt; 10 g per day for 4 days while getting over 100 kcal/kg per day), appetite and/or activity loss or other signs and symptoms associated with reduced oxygenation, lethargy, drowsiness</i>

10. Клинический анализ крови, общий анализ мочи не раньше чем через 4 часа после проведения трансфузии ЭСК [18, 25].

**Иммуногематологическое обследование новорожденных перед переливанием эритроцитсодержащих компонентов**

При выборе ЭСК для новорожденного учитываются антигены эритроцитов по системе АВ0, резус-принадлежность, антигены Келл (для девочек, больных, которым показаны повторные трансфузии); при наличии у больных аллоиммунных антител дополнительно учитываются антигены С, с, Сw, Е, е и в особых случаях Кидд, MNSs, Левис, Даффи, Лютеран и др. Кроме того, при выборе ЭСК для новорожденного учитываются особенности иммуногематологического статуса матери: групповая принадлежность по системе АВ0, резус-принадлежность, антигены Келл, наличие или отсутствие аллоиммунных антител; проводится определение специфичности антигена эритроцитов матери, вызвавшего аллоиммунизацию новорожденного. Соблюдение в неонатологии вышеперечисленных условий для безопасной трансфузии позволит избежать гемолитических осложнений при переливании ЭСК [37–43].

**Основные требования к подбору эритроцитсодержащих компонентов в неонатологии**

Рекомендуется исследовать образцы крови и новорожденного и матери.

Образец крови матери исследуется:

- на антигены системы АВ0, резус-принадлежность, антигены Kell;
- наличие аллоиммунных антител.

Образец крови новорожденного исследуется:

- на антигены системы АВ0, резус-принадлежность, антигены Kell, антигены С, с, Сw, Е, е. Исследование проводится только на эритроцитах;
- с эритроцитами новорожденного проводят прямую пробу Кумбса.

Подбор ЭСК осуществляется на основании группы крови по системе АВ0 с учетом подгрупп по антигену А, резус-принадлежности, антигенам С, с, Сw, Е, е и Kell, с учетом аллоиммунных антител, присутствующих в сыворотке матери [37, 38, 41–43].

При иммуносенсибилизации новорожденного подбор донорских эритроцитов проводится на основании группы крови по системе АВ0 с учетом подгрупп по антигену А, резус-принадлежности, антигенам С, с, Сw, Е, е и Kell эритроцитов ребенка и матери, антигена эритроцитов матери, ставшего причиной аллоиммунизации новорожденного и с учетом аллоиммунных антител, присутствующих в сыворотке матери [39, 41, 43].

**Таблица 12.** Подбор ЭСК по антигенам системы АВ0 у новорожденных

**Table 12.** Choice of AB0 group of red blood cell component to administer to a neonate

АВ0 группа крови ребенка AB0 blood group of the neonate	Мать 0 Mother 0	Мать А Mother A	Мать В Mother B	Мать АВ Mother AB
	Рекомендуемая группа ЭСК Recommended AB0 group of blood cell component			
0	0	0	0	0
A	A, 0	A, 0	A, 0	A, 0
B	B, 0	B, 0	B, 0	B, 0
AB	AB, 0	AB, A, 0	AB, B, 0	AB, A, B, 0

Трансфузии ЭСК новорожденному проводятся на основании индивидуального подбора с использованием непрямой пробы Кумбса или иного теста с аналогичной чувствительностью [39, 42, 43].

При АВ0-сенсбилизации новорожденного следует подбирать ЭСК группы 0, соответствующие фенотипу ребенка по трансфузионно опасным антигенам эритроцитов [41].

При аллоиммунизации новорожденного к антигену D следует подбирать совместимые по АВ0, С, D, Е отрицательные ЭСК [37, 38, 41–43]. В случаях фенотипов С+с–D–Е–е+ и С–с+D–Е+е– в обязательном порядке подбирают D-отрицательные ЭСК с использованием непрямой антиглобулинового теста.

При выявлении подгрупп по антигенам А или В системы АВ0 трансфузию рекомендовано проводить ЭСК группы 0, совместимыми с фенотипом по основным клинически значимым антигенам ребенка и матери.

При больших объемах трансфузий ЭСК у новорожденного следует использовать ЭСК группы 0, совместимые по антигенам С, с, Сw, Е, е и Kell и совмещенные с сывороткой ребенка и матери [36, 38, 39, 42].

При жизнеугрожающих состояниях можно использовать ЭСК, совместимые по антигенам АВ0 (табл. 12), D и Kell без проведения пробы на индивидуальную совместимость, если у матери не были обнаружены аллоиммунные антитела. В случае аллоиммунизации матери проведение пробы на индивидуальную совместимость с использованием непрямой пробы Кумбса необходимо.

Не рекомендуется переливать ЭСК, полученные от родителей новорожденного. Отец является нежелательным донором эритроцитов, мать — плазмы и тромбоцитов в связи возможной иммуносенсибилизацией к эритроцитам отца и имеющимся в плазме матери антителам [36, 39, 41].

## Требования к эритроцитсодержащим компонентам в неонатологии и предтрансфузионная подготовка

1. Соблюдать принцип «один донор — один реципиент», при возможности ЭСК от одного донора делить на мини-дозы (аликвоты) для одного новорожденного. В связи с этим можно использовать ЭСК в течение всего срока годности с условием предтрансфузионного отмывания компонента (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B*).
2. Обязательно проводить лейкоредукцию ЭСК (*уровень доказательности IIb, степень надежности рекомендации B*).
3. Для уменьшения риска передачи ЦМВ выбирать для новорожденных ЦМВ-отрицательных доноров.
4. Для профилактики метаболических осложнений, перегрузки калием, почечной недостаточности, нарушений микроциркуляции, а также с целью удаления консервирующих растворов из ЭСК проводить отмывание ЭСК в 0,9% растворе натрия хлорида. Имеются данные о снижении летальности у новорожденных, получавших отмытые донорские эритроциты [44].
5. ЭСК для неонатологии необходимо концентрировать до показателей гематокрита 70—80% для профилактики волевических перегрузок и эффективной коррекции анемии у новорожденных.
6. ЭСК следует подогреть непосредственно перед трансфузией до 30—34 °С.
7. Срок годности ЭСК при больших трансфузиях у новорожденных должен составлять полных 5 суток, при малых трансфузиях — 14 суток от дня заготовки. При дефиците компонентов допустимо использовать ЭСК в течение всего срока годности с обязательным их отмыванием. Не выявлено существенных различий в частоте развития посттрансфузионных осложнений у новорожденных, получавших ЭСК сроком до 7 суток и отмытые эритроциты в конце срока хранения ЭСК [28, 45].
8. Рекомендуются облучение ЭСК. Лейкоредукция не исключает полностью риска развития РТПХ у новорожденных с синдромом Ди Джорджа, первичными и вторичными иммунодефицитами, наличием ВИЧ и солидными опухолями [43, 45]. Рекомендуются гамма-облучение или рентгеновское облучение ЭСК в дозе 25 Гр, направленное на инактивацию Т-лимфоцитов (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B*). Негативным последствием облучения является высвобождение интерлейкинов и калия. ЭСК для новорожденных после облучения отмывают. Срок использования компонента составляет 24 часа.

## Осложнения при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов в неонатологии

До 75% осложнений при трансфузиях ЭСК в неонатологии приходится на иммуноопосредованный тип. Основной причиной является неправильный подбор ЭСК в

связи с неточной оценкой иммуногематологического статуса новорожденного с последующим развитием гемолитических осложнений. Наиболее частыми осложнениями являются аллергические и пирогенные реакции, связанные с индивидуальной непереносимостью чужеродного белка, дефицитом иммуноглобулина А, реакцией на консервирующие и ресуспендирующие растворы в ЭСК. АВ0-совместимые эритроциты от взрослого донора, перелитые новорожденному, имеющему материнские анти-А или анти-В антитела, могут быть гемолизированы, даже если предтрансфузионная проба Кумбса была отрицательна. Это связано с более выраженной экспрессией АВ0-антигенов на эритроцитах взрослых.

Неиммунные осложнения составляют в среднем 16% и являются следствием физиологической чувствительности новорожденных к метаболическим нарушениям, дефицита кальция, чувствительности к волевическим нагрузкам. К неиммунным осложнениям также относят трансфузионно-ассоциированный некротизирующий энтероколит [46—48], перегрузку железом при многократных трансфузиях [49]. Причинами неэффективности трансфузий, помимо посттрансфузионных реакций и осложнений, могут быть низкий гематокрит ЭСК, неправильный расчет необходимого объема трансфузии, кровотечение. Соблюдение правил трансфузий ЭСК снижает риск развития посттрансфузионных осложнений у новорожденных и повышает эффективность применения ЭСК.

## Литература

30. Жетишев РА, Шабалов НП, Иванов ДО, Мызникова ИВ, Петренко ЮВ. Анемии новорожденных: диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации (проект). Детская медицина Северо-Запада. 2014;5:4—16.
  34. Рагимов АА. Аутодонорство и аутогемотрансфузии. GEOTAP-Медиа. Москва. 2011.
  35. Титков КВ. Аутоотрансфузия эритроцитов пуповинной крови детям с врожденными пороками развития при раннем хирургическом вмешательстве. Анестезиология и реаниматология. 2014;59:38—43.
  36. Приказ Министерства здравоохранения России от 02.04.2013 N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
  37. Быстрых ОА, Федорова ТА, Стрельникова ЕВ. Современные принципы безопасности переливания эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Анестезиология и реаниматология. 2013;6:57—9.
  40. Жибурт ЕБ, Попова ВИ, Иванова ИВ, Рейзман ПВ. Скрининг антиэритроцитарных антител и другие практические вопросы иммуносерологии. Трансфузиология. 2004;5:72—9.
  41. Минеева НВ. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб. 2004. 188 стр.
- Остальные источники см. в References.

## References

1. AAP subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297—316.

2. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T. et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016;175:784–828.
3. Thayyil S, Milligan DW. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Database System Rev.* 2006;18:CD004592.
4. Smits-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonatology.* 2013;103:141–7.
5. Girelli G, Antoncicchi S, Casadei AM, Del Vecchio A, Isernia P, Motta M et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus.* 2015;13:484–97. doi: 10.2450/2015.0113-15
6. De Waal KA, Baerts W, Offringa M. Systematic review of the optimal fluid for dilutional exchange transfusion in neonatal polycythaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F7–F10.
7. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115:1685e91.
8. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;149:301e7.
9. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol.* 2009;50:110e6.
10. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;11:CD000512.
11. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* 2012;158:370–85.
12. Ibrahim M, Ho SK, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:122–30.
13. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2016 update. *Neonatology.* 2017;111:107–25. doi: 10.1159/000448985
14. Whyte RK, Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Health.* 2014;19:213–22.
15. Ohls RK. Red blood cell transfusions in the newborn infants. *Paediatr Child Health.* 2014;19:213–7.
16. Mimica AF, dos Santos AM, da Cunha DH, Guinsburg R, Bordin JO, Chiba A et al. A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants. *Vox Sang.* 2008;95:106–1. doi: 10.1111/j.1423-0410.2008.01072.x
17. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, Koenig JM, Simmons MA, Noble NA et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatology.* 1989;9:246–53.
18. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004;124:433–53.
19. Widness JA. Treatment and prevention of neonatal anemia. *Neoreviews.* 2008;9:526–33.
20. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev.* 2010;24:221e5.
21. Alverson DC, Isken VH, Cohen RS. Effect of booster blood transfusions on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics.* 1988;113:722–6.
22. Sawyer AA, Wise L, Ghosh S, Bhatia J, Stansfield BK. Comparison of transfusion thresholds during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Transfusion.* 2017;57:2115–20.
23. Kirpalani H. The Transfusion of Premature trial (TOP): Does a liberal red blood cell transfusion strategy improve neurologically-intact survival of extremely-low-birth-weight infants as compared to a restrictive strategy? <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01702805>
24. ETTNO Investigators. The ‘Effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcome of extremely low birth-weight infants (ETTNO)’ study: background, aims, and study protocol. *Neonatology.* 2012;101:301–5.
25. National comparative audit of blood transfusion. National comparative audit of the use of red cells in neonates and children 2010. [http://hospital.blood.co.uk/library/pdf/NCA\\_red\\_cells\\_neonates\\_children.pdf](http://hospital.blood.co.uk/library/pdf/NCA_red_cells_neonates_children.pdf).
26. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol.* 2013; 160:421–33.
27. Brusseau R, McCann M. Anaesthesia for urgent and emergency surgery. *Early Hum Dev.* 2010;86:703–14.
28. Lindern J, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol.* 2014;7:195–202.
29. Hematology, immunology and infectious disease: neonatology questions and controversies. Eds R. Ohls, M. C. Yoder. Elsevier. 2008. 294 p.
30. Zhetishev RA, Shabalov NP, Ivanov DO, Myznikova IV, Petrenko YuV. Neonatal anemia, diagnosis, prevention, treatment. Clinical practice guidelines (draft). *North-West Pediatric Medicine.* 2014;5:4–16 (in Russian).
31. Hosono S. Autologous cord blood transfusion in an infant with a huge sacrococcygeal teratoma. *J Perinat Med.* 2004;32:187–9.
32. Imura K. The usefulness of cord blood harvesting autotransfusion in surgical neonates with prenatal diagnosis of congenital anomalies. *J Pediatr Surg.* 2001;36:851–4.
33. Taguchi T. The efficacy of autologous cord-blood transfusions in neonatal surgical patients. *J Ped Surg.* 2003;38:604–7.
34. Ragimov AA. Autodonation and autohemotransfusions. Geotar-Media. Moscow. 2011 (in Russian).
35. Titkov KV. Autotransfusion of cord blood erythrocytes in newborns with malformation requiring early surgical intervention. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2014;59:38–43 (in Russian).
36. The order No. 183n “On validation of regulations of clinical use of donor blood and(or) its components” of the Ministry of Health of Russia. (in Russian)
37. Bystrykh OA, Feodorova TA, Strelnikova EV. Recent principles of erythrocytes-containing donor blood components transfusion. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2013;6:57–9 (in Russian).
38. Daniels G, Bromilow I. Essential guide to blood groups. John Wiley & Sons, Ltd. 2014.

39. Bennardello F, Coluzzi S, Curciarello G, Todros T, Villa S. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus.* 2015;13:109–34.
40. Zhiburt EB, Popova VI, Ivanova IV, Reyzman PV. Screening of anti-erythrocytes auto-antibodies and the other practical questions of immunoserology. *Transfusiology.* 2004;5:72–9 (in Russian).
41. Mineeva NV. Human blood groups. *Basics of immunohematology.* Saint Petersburg. 2004. 188 p (in Russian).
42. Edward CC, Wong MD. Blood banking/immunohematology special relevance to pediatric patients. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:1541–68. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.005.
43. Neonatal transfusion guidance. AABB. Bethesda. 2012.
44. Keir AK, Wilkinson D, Andersen C, Stark MJ. Washed versus unwashed red blood cells for transfusion for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;19:CD011484.
45. Hauck- Dlimi B, Braun T, Eckstein R, Strobel J, Zimmermann R. Influence of early irradiation on in vitro red blood cell (RBC) storage variables of leucoreduced RBCs in additive solution SAG-M. *Vox Sang.* 2016;110:362–8.
46. Patel RM, Christensen RD, Maheshwari A. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2018;27:47–51.
47. Amin SC, Remon JJ, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:85–9.
48. Faraday C, Hamad S, Jones KD, Sim K, Cherian S, James A et al. Characteristics and incidence of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in the UK. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;1:1–6.
49. Trevino-Baez JD, Briones-Lara E, Alamillo-Velazquez J, Martinez-Moreno MI. Multiple red blood cell transfusions and iron overload in very low birthweight infants. *Vox Sang.* 2017;112:453–8.

## Переливание эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

### Определение острой кровопотери

Существует множество определений острой массивной кровопотери, большинство из которых основаны на клинико-количественных параллелях, что определяет ограниченность их практической значимости:

- темп кровопотери более 150 мл/мин в течение 10 мин и более [1];
- потеря ОЦК за 24 ч;
- кровотечение, требующее трансфузии 4 доз ЭСК за 1 ч;
- потеря 1–1,5 ОЦК за 24 ч [2];
- потеря 50% ОЦК за 3 ч [3];
- жизнеугрожающее кровотечение, требующее массивных трансфузий [4];
- кровопотеря не менее 30% первоначального ОЦК в течение 10–12 часов [5, 6];
- кровопотеря вне операционной или одномоментная 30% ОЦК; в условиях операционной или постепенная — 60–70% ОЦК [7].

Общим недостатком классификаций острой массивной кровопотери является неучитываемый факт

существенного отличия кровопотери вне стационара (боевая травма, дорожное происшествие и пр.) от кровопотери на операционном столе. Ведущими клиническими детерминантами, определяющими тяжесть кровопотери, являются: объем кровопотери в абсолютном и, особенно, в относительном (в % от ОЦК) выражении; скорость кровотока; исходный уровень волемии и глобулярного объема; наличие или отсутствие текущего замещения по ходу кровопотери.

Одномоментной называется кровопотеря, случившаяся на месте происшествия в результате тяжелой травмы с ранением крупных сосудов, при непредвиденном осложнении кардиохирургической операции и т. д. Постепенная кровопотеря происходит на протяжении длительного, продолжающегося зачастую 6–9 и более часов и, как правило, очень травматичного оперативного вмешательства.

При острой массивной кровопотере конечная цель — обеспечить нормальную величину системной доставки кислорода, а нормализация гемодинамики — лишь одно из необходимых для этого условий. Доставка кислорода тканям зависит от кровотока и содержания кислорода в артериальной крови. **Абсолютный приоритет при острой массивной кровопотере должен быть отдан скорейшему восстановлению объема сосудистой жидкости, восстановлению венозного возврата и сердечного выброса**, т. к. в случае острой кровопотери больной погибает от гиповолемии и синдрома малого выброса (гиповолемический шок), а не от анемии. В то же время содержание кислорода в крови определяется концентрацией гемоглобина, следовательно, при критично низкой концентрации гемоглобина неизбежно развивается тканевая гипоксия.

Эритроциты являются не только переносчиками кислорода, но и оказывают влияние на систему гемостаза [8–10]. Эритроциты усиливают ответ активированных тромбоцитов за счет донации аденозиндифосфата, необходимого для трансформации тромбоцитов в активную форму, активируют тромбоцитарную циклооксигеназу и увеличивают образование тромбосана  $A_2$ . Реологический эффект маргинации тромбоцитов, эритроцитов поддерживает генерацию тромбина [11]. При повышении количества эритроцитов в кровеносном русле наблюдается «вытеснение» тромбоцитов к стенке сосуда: в частности, устранение анемии может семикратно увеличить концентрацию тромбоцитов в пристеночном слое, создав необходимые условия для прекращения кровотока из поврежденной сосудистой стенки [9]. Кроме того, скопление эритроцитов в пристеночном сосудистом слое способствует пристеночному скоплению и тромбоцитов [10–12]. Участие эритроцитов в генерации тромбина обеспечивает поступление материала для растущего тромба [10, 11].

### Показания к переливанию эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

Оптимальная величина концентрации гемоглобина или гематокрита, требуемая для гемостаза при массивной кровопотере, неясна. Специфическое влияние гематокрита на коагуляцию остается неизученным [13]. При резком уменьшении гематокрита может отмечаться удлинение времени кровотечения и его укорочение после трансфузии [14]. Этот эффект может быть объяснен наличием эластазы на поверхности мембраны эритроцитов, которая активирует фактор свертывания X, триггируя тем самым процесс свертывания. Однако умеренная редукция гематокрита не приводит к увеличению объема кровопотери [14] и не отражается на параметрах тромбоэластографии [15].

Краеугольными вопросами терапии массивной кровопотери являются: а) при какой концентрации гемоглобина начинать трансфузию ЭСК; б) какой целевой концентрации гемоглобина следует придерживаться.

При кровотечении исходно низкая концентрация гемоглобина (величина гематокрита) должна рассматриваться как индикатор объема кровопотери (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*) [16]. Однако в начале кровотечения концентрация гемоглобина (гематокрит) не отражает выраженности кровопотери, поскольку компенсаторного перемещения жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло (дильюции) еще не происходит. Таким образом, нормальные исходные значения концентрации гемоглобина / величины гематокрита могут маскировать кровотечение, что делает необходимым повторные исследования концентрации гемоглобина (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*) [16, 17].

Ретроспективное исследование 524 больных с травмами показало низкую чувствительность начальной концентрации гемоглобина и величины гематокрита при кровотечениях, требовавших хирургического вмешательства [18]. Изменения концентрации гемоглобина / гематокрита в динамике более точно отражают кровопотерю [16, 17]. При обследовании 60 больных с пенетрирующей травмой было показано, что нормальная величина гематокрита при поступлении не отражала тяжести повреждения [19]. Средние изменения гематокрита в первые 15 минут от момента поступления и в период от 15 до 30 минут значимо не различались у больных с тяжелыми повреждениями ( $n = 21$ ) и без серьезных повреждений ( $n = 39$ ). В то же время снижение гематокрита на 6,5% и более через 15 и 30 мин с высокой специфичностью (0,93–1,0), но низкой чувствительностью (0,13–0,16) отражало тяжесть повреждения [19]. Zehtabchi et al. [20] предложили расширить «временное окно» измерений гематокрита до 4 ч после поступления. Все больные с травмой, которым потребовались трансфузии ЭСК в течение первых 4 ч, были исключены из исследования. У оставшихся 494 больных снижение гематокрита более чем на 10% спустя 4 ч после поступления с высокой специфичностью (0,92–0,96), но низкой чувствительностью (0,09–0,27) ассоциировалось с тяжелой травмой. Снижение гематокрита при повторных измерениях свидетельствует о продолжающемся кровотечении.

Потеря 15% ОЦК у больного без исходной анемии не требует переливания ЭСК (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*) [21]. Кровопотеря, составляющая 15–30% ОЦК, приводит к компенсаторной тахикардии, при этом переливание ЭСК больным показано только при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмоно-

**Таблица 13.** Показания к переливанию ЭСК в зависимости от тяжести кровопотери [21]

**Table 13.** Indications for red blood cell transfusions depending on the blood loss [21]

Степень кровопотери <i>Class of hemorrhage</i>	Объем кровопотери <i>Blood loss volume</i>		Трансфузия ЭСК <i>The need for RCCs transfusion</i>	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций <i>Level of evidence, grade of recommendation</i>
	%	мл* <i>mL*</i>		
Легкая <i>Mild</i>	< 15	< 750	Нет необходимости, если исходно нет анемии <i>Not necessary, unless pre-existing anemia</i>	IIC
Средней тяжести <i>Medium</i>	15–30	750–500	Нет необходимости, если исходно нет анемии и/или сердечно-сосудистых заболеваний <i>Not necessary, unless pre-existing anemia and/or cardiopulmonary diseases</i>	IIC
Тяжелая <i>Severe</i>	30–40	1500–2000	Может быть необходима <i>Probably necessary</i>	IIC
Крайняя степень тяжести <i>Urgent</i>	> 40	> 2000	Необходима <i>Necessary</i>	IIC

\* Для лиц с массой тела 70 кг.

\* In an adult weighing 70 kg.

логических заболеваниях (табл. 13) (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

При кровопотере, составляющей 30–40% ОЦК, трансфузия ЭСК может потребоваться исходно здоровым лицам, даже в случае возмещения объема кровопотери другими инфузионными средами (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*). Кровопотеря более 40% ОЦК представляет угрозу для жизни (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Существуют две конкурирующие стратегии переливания ЭСК при острой массивной кровопотере — рестриктивная (порог концентрации гемоглобина для переливания ЭСК 70–90 г/л) и либеральная (порог  $\geq 90$  г/л) [16]. При хорошей переносимости острой анемии (концентрация гемоглобина  $< 50$  г/л) здоровыми добровольцами [22] больные с кровотечением могут хуже переносить анемию в силу нарушения у них компенсаторных механизмов. Исследования у больных, перенесших оперативные вмешательства и находившихся в отделениях интенсивной терапии, показали сравнимую эффективность терапии с целевой концентрацией гемоглобина 70–80 и 90–110 г/л [23–25]. В рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых оценивали порог концентрации гемоглобина для трансфузий у больных в критических состояниях (желудочно-кишечные кровотечения после кардиохирургических вмешательств и др.), установлено, что рестриктивная стратегия столь же безопасна, как и либеральная [26–28]. Однако в эти исследования не включались больные с массивными кровотечениями, не проводились рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы сравнивали рестриктивную и либеральную стратегию переливания ЭСК при массивной кровопотере у больных с травмой.

При сравнении рестриктивной и либеральной стратегий переливания ЭСК у 203 больных с травмой (Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) [26]) рестриктивная стратегия (триггер — концентрация гемоглобина  $< 70$  г/л) приводила к меньшему количеству трансфузий ЭСК, чем либеральная (триггер — концентрация гемоглобина  $< 100$  г/л), однако при этом не было значимых различий в частоте полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений. В ряде исследований, напротив, установлено, что переливание ЭСК больным с травмой ассоциируется с более высокой смертностью [29, 30], инфекционными осложнениями [31], острым повреждением легких [30, 32], почечной недостаточностью [29, 33, 34].

У отдельных категорий больных (перенесших черепно-мозговую травму, субарахноидальное кровоизлияние, кардиохирургические вмешательства; страдающих хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца; у пожилых) с повышенной чувствительностью даже к умеренной анемии триггер переливания ЭСК отличается от такового в

общей популяции, что указано в соответствующих разделах настоящих рекомендаций [35].

Учитывая потенциальные побочные эффекты трансфузии аллогенных ЭСК, повышать концентрацию гемоглобина более чем до 90 г/л у больных, не входящих в упомянутые выше категории риска, не следует [36]. У больных с активным кровотечением следует поддерживать концентрацию гемоглобина в рамках 70–90 г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

### Алгоритмы переливания эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

Рекомендуется формула 1:1:1, обозначающая должное долевое количество соответственно эритроцитов, свежзамороженной плазмы (СЗП) и тромбоцитов при проведении трансфузии, т. е. на каждую перелитую дозу ЭСК необходимо переливать дозу СЗП и концентрата тромбоцитов. В результате ретроспективных и проспективных исследований, проведенных преимущественно у раненых в условиях военных действий, показано, что раннее применение СЗП в комбинации с ЭСК в соотношении между 1:2 и 1:1 снижало 30-дневную летальность [37–41]. В то же время ряд авторов считает оптимальным соотношение эритроцитов и СЗП 1:2, 1:3 [38, 42–44].

Следует выделить группу больных, у которых наилучшие результаты течения операционного и в особенности послеоперационного периодов в случае острой массивной кровопотери достигнуты при трансфузии ЭСК в объеме не менее 40% от кровопотери. Подобные рекомендации актуальны в случае высокого темпа кровотечения (1–3 л/ч) с сопутствующими нарушениями в системе гемостаза и отсутствия времени для развития компенсаторных реакций.

При проведении массивных трансфузий и отсутствии необходимого количества одногруппного ЭСК по жизненным показаниям возможно переливать иногруппный ЭСК в объеме не более 500 мл. ЭСК 0(I) резус-отрицательный по витальным показаниям может быть перелит реципиенту с любой группой крови. Резус-отрицательный ЭСК A(II) и B(III) по витальным показаниям может быть перелит реципиенту с AB(IV)-группой независимо от его резус-принадлежности.

### Рекомендации по переливанию эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

Показаниями к переливанию ЭСК являются следующие ситуации.

**Рекомендация 1.** Кровопотеря, составляющая 15–30% ОЦК, при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или легочных заболеваний (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

**Рекомендация 2.** Кровопотеря, составляющая 30—40% и более, даже у исходно здоровых лиц.

**Рекомендация 3.** Триггером для начала трансфузии ЭСК является концентрация гемоглобина крови 70 г/л и ниже, кроме отдельных категорий больных (больные с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, кардиохирургические больные, больные с хронической дыхательной недостаточностью, пожилые больные, больные с ишемической болезнью сердца) (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

**Рекомендация 4.** У больных с активным кровотечением следует поддерживать концентрацию гемоглобина в рамках 70—90 г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

**Рекомендация 5.** У больных с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических больных, пожилых больных триггером для начала трансфузий ЭСК является концентрация гемоглобина крови 100 г/л.

**Рекомендация 6.** Рекомендуются формула 1:1:1, обозначающая должное долевое количество соответственно ЭСК, СЗП и тромбоцитов.

## Литература

5. Горбашко АИ. Диагностика и лечение кровопотери: руководство для врачей. Медицина. Ленинград. 1982.
  6. Вагнер ЕА, Тавровский ВМ. Трансфузионная терапия при острой кровопотере. Медицина. Москва. 1977.
  - 7 Мазурок ВА. Очевидные и спорные вопросы восполнения острой массивной кровопотери. Хирургическая практика. 2013;4:11—19.
- Остальные источники см. в References.

## References

1. Stainsby D, MacLennan S., Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. Br J Anaesth. 2000;85:487—91.
2. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Groupe d'Interet en Hemostase Perioperatoire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anaesth. 2004;51:293—310. doi: 10.1007/BF03018233
3. Hayter MA, Pavenski K, Baker J. Massive transfusion in the trauma patient: continuing professional development. Can J Anaesth. 2012;59:1130—45. doi: 10.1007/s12630-012-9795-4
4. National Blood Authority. Patient blood management guidelines: module 1 — critical bleeding/massive transfusion. NBA. Canberra, Australia. 2011.
5. Gorbashko AI. Diagnosis and treatment of the blood loss: Manual. Medicine. Leningrad. 1982 (in Russian).
6. Vagner EA, Tavrovskiy VM. Transfusion therapy for acute blood loss. Medicine. Moscow. 1977 (in Russian).
7. Mazurok VA. Obvious and controversial issues of resuscitation of acute massive blood loss. Surgical practice. 2013;4:11—19 (in Russian).
8. Hardy J-F, de Moerloose P, Samama CM, Members of the Groupe d'Interet en Hemostase Perioperatoire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anaesth. 2006;53:S40—58.

9. Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, Den Hartog E, Heethaar RM. Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. Am J Physiol. 1993;264:H1239—44.
10. Sagesaka T. Influence of red blood cell concentration on the initiation time of blood coagulation: risk of thrombus formation by hemoconcentration. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;31:243—9.
11. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. Thromb Haemost. 1999;81:400—6.
12. Litvinov RI, Weisel JW. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. ISBT Sci Ser. 2017;12:176—183. doi: 10.1111/voxs.12331
13. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. Br J Anaesth. 2004;93:275—87.
14. Iwata H, Kaibara M. Activation of factor IX by erythrocyte membranes causes intrinsic coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002;13:489—96.
15. Iselin BM, Willmann PF, Seifert B, Casutt M, Bombeli T, Zalunardo MP et al. Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. Br J Anaesth. 2001;87:246—9.
16. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016;20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x
17. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Crit Care. 2010;14:R52. doi: 10.1186/cc8943
18. Snyder HS. Significance of the initial spun hematocrit in trauma patients. Am J Emerg Med. 1998;16:150—3.
19. Paradis NA, Balter S, Davison CM, Simon G, Rose M. Hematocrit as a predictor of significant injury after penetrating trauma. Am J Emerg Med. 1997;15:224—8.
20. Zehabchi S, Sinet R, Goldman M, Kapityan R, Ballas J. Diagnostic performance of serial haematocrit measurements in identifying major injury in adult trauma patients. Injury. 2006;37:46—52.
21. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Blood Transfus. 2009;7:49—64.
22. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O<sub>2</sub> x kg(-1) x min(-1). Anesthesiology. 2000;92:407—13.
23. Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH et al. Transfusion requirements after cardiac surgery. JAMA. 2010;304:1559.
24. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E et al. The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill — Current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004;32:39—52.
25. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. Anesthesiology. 2008;108:31—9.
26. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999;340:409—17.

27. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.
28. Plumb JO, Grocott MP. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;373:192–3.
29. Weinberg JA, McGwin G, Marques MB, Cherry SA, Reiff DA, Kerby JD et al. Transfusions in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes? *J Trauma*. 2008;65:794–8.
30. Croce MA, Tolley EA, Claridge JA, Fabian TC. Transfusions result in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *J Trauma*. 2005;59:19–24.
31. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, Mclemore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002;68:566–72.
32. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, Wang J, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology*. 2009;110:351–60.
33. Alexander J, Cifu AS. Transfusion of red blood cells. *JAMA*. 2016;316:2038. doi: 10.1001/jama.2016.12870
34. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med*. 2012;157:49–58.
35. Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT, de Almeida JP, Franco RA, Lee Park C et al. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:1314–20.
36. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667–74.
37. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66:1616–24. doi: 10.1097/TA.0b013e3181a59ad5
38. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:447–58. doi: 10.1097/SLA.0b013e318185a9ad
39. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B; Working Group on Polytrauma of the German Society of Trauma Surgery (DGU). Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang*. 2008;95:112–9.
40. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50:493–500.
41. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alarcon LH, Minei JP, Cuschieri J et al. An FFP:PRBC transfusion ratio  $\geq 1:1.5$  is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma*. 2008;65:986–93.
42. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*. 2008;64:S79–85.
43. Cotton BA, Dossett LA, Au BK, Nunez TC, Robertson AM, Young PP. Room for (performance) improvement: provider-related factors associated with poor outcomes in massive transfusion. *J Trauma*. 2009;67:1004–12.
44. Gunter OL Jr, Au BK, Isbell JM, Mowery NT, Young PP, Cotton BA. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma*. 2008;65:527–34.

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных заболеваниями крови

### Введение

При компенсации анемических синдромов различного происхождения с использованием донорских ЭСК необходимо учитывать обязательные требования к ЭСК для гематологических больных. К таким требованиям относят замещение донорской плазмы взвешиваемыми растворами, лейкоредукцию, рентгеновское или гамма-облучение [1].

Рекомендовано переливать ЭСК, дополнительно обработанные с использованием индивидуальных лейкофильтров:

- эритроцитную взвесь (или эритроциты в добавочном растворе) гамма-облученную или рентген-облученную;
- эритроциты в добавочном растворе с удаленным лейкоцитомбоцитным слоем (эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитомбоцитным слоем) гамма-облученные или рентген-облученные;
- эритроциты, полученные методом автоматического афереза (эритроцитная масса/взвесь аферезная) гамма-облученные или рентген-облученные;
- отмытые эритроциты гамма-облученные или рентген-облученные.

### Тактика трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами у больных заболеваниями системы крови

Тактика трансфузионной терапии ЭСК у гематологических больных зависит от клинической картины основного заболевания и его тяжести, этапа проведения специфической терапии (химиотерапия, иммуносупрессивная терапия), условий оказания медицинской помощи (стационарное лечение, дневной стационар), возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний.

В большинстве случаев показаниями к трансфузиям ЭСК являются: концентрация гемоглобина менее 70 г/л, количество эритроцитов крови менее  $2,0 \times 10^{12}/л$ , гематокрит менее 0,20, поскольку при концентрации гемоглобина менее 60 г/л резко возрастает смертность. Отсутствуют показания к трансфузии при концентрации гемоглобина более 100 г/л [1–5].

У гематологических больных выделяют несколько принципиально различающихся ситуаций, требующих особой тактики трансфузий ЭСК [3, 5]:

- анемия при проведении химиотерапии с целью индукции или консолидации ремиссии, лечении антитимочитарным глобулином в условиях стационара;
- хроническая трансфузионно-зависимая анемия при гематологических заболеваниях вне проведения индукционной и консолидирующей терапии в условиях дневного стационара;
- анемия у больных аутоиммунной гемолитической анемией;
- анемия у больных талассемией и другими формами врожденных гемолитических анемией;
- анемия у больных—кандидатов на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;
- анемия у больных перед хирургическими вмешательствами.

### Анемия у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии с целью индукции или консолидации ремиссии, лечении антитимочитарным глобулином в условиях стационара

У гемодинамически стабильных больных, находящихся в стационаре, следует придерживаться рестриктивной стратегии трансфузионной терапии [1–3, 5–8].

Показаниями к трансфузии у госпитализированных и гемодинамически стабильных больных является концентрация гемоглобина 70–80 г/л и менее, а также наличие симптомов анемии, включая ортостатическую гипотензию, тахикардию, которая не отвечает на возмещение объемом, загрудинные боли и развитие застойной сердечной недостаточности. Показания к трансфузии ЭСК могут быть более широкими при наличии инфекционных осложнений, геморрагическом синдроме, у пожилых больных [1, 9].

### Хроническая трансфузионно-зависимая анемия у больных заболеваниями системы крови вне проведения индукционной и консолидирующей терапии в условиях дневного стационара

При хронической анемии трансфузии ЭСК назначают исключительно для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и сохраняющихся на фоне проведения основной патогенетической терапии. При планировании трансфузионной терапии у гематологических больных с хронической трансфузионно-зависимой анемией целесообразно разработать индивидуальный план коррекции анемического синдрома [10–13].

Факторы, определяющие особенности трансфузионной терапии у больных с хронической трансфузионно-зависимой анемией в условиях дневного стационара:

- целью трансфузий ЭСК является адекватное восполнение существующего дефицита циркулирующих эритроцитов до состояния комфорта, при котором больной не испытывал бы признаков гипоксии (слабость, головокружение, тахикардия, одышка, при-

ступы стенокардии) для поддержания хорошего качества жизни;

- большинство больных — это люди пожилого возраста, старше 70 лет, как правило имеющие сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания;
- хроническая анемия способствует усугублению течения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, ремоделированию сердца, что может приводить к снижению качества жизни и существенному увеличению риска смерти от кардиальной патологии;
- анемия носит хронический, необратимый характер и усугубляется со временем, необходимость в хронической заместительной гемотрансфузионной терапии приводит к высокой частоте аллоиммунизации (15%);
- неэффективный эритропоэз и хроническая заместительная терапия приводят к перегрузке железом;
- необходимо проводить хелаторную терапию и избегать избыточных трансфузий.

При пороговом значении концентрации гемоглобина 80–85 г/л рекомендовано проводить трансфузии ЭСК 1 раз в 7–14 дней, обеспечивая минимальные (15–20 г/л) колебания значений гемоглобина. Для молодых больных возможно снижение пороговых значений концентрации гемоглобина до 70–80 г/л при отсутствии клинически значимых симптомов анемии.

При планируемых трансфузиях **не рекомендовано** переливать более 1 дозы ЭСК в день. Перед каждой трансфузией определяют показания к трансфузии.

**Железодефицитная анемия** не является показанием для проведения заместительной трансфузионной терапии ЭСК!

**Тяжелая жизнеугрожающая мегалобластная анемия** может быть скорректирована трансфузией ЭСК при концентрации гемоглобина менее 60 г/л. Целесообразность применения ЭСК сохраняется до появления лабораторного и клинического подтверждения ответа на медикаментозную терапию [3].

### Анемия у больных аутоиммунной гемолитической анемией

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) обусловлена аутоантителами, которые разрушают собственные эритроциты больного. Эти антитела представляют собой панагглютинины, поскольку реагируют со всеми аллогенными эритроцитами, включая как донорские эритроциты, так и стандартные образцы эритроцитов, используемые для скрининга и идентификации специфичностей аллоантител. При АИГА в 30% случаев наряду с аутоиммунными антителами могут присутствовать аллоиммунные антитела, образовавшиеся в результате предшествующих беременностей или трансфузий.

Особенностями трансфузий ЭСК у больных АИГА являются [14–18]:

- необходимость и сложность индивидуального подбора эритроцитов;

- трудности выявления аллоантител, поскольку аутоантитела маскируют их присутствие;
- низкая эффективность трансфузий ЭСК, поскольку аутоантитела укорачивают продолжительность циркуляции как аутологичных, так и аллогенных эритроцитов;
- риск усугубления тяжести состояния больного после трансфузии вследствие гемолиза и развития почечной недостаточности. При тяжелом гемолитическом кризе АИГА может выявляться внутрисосудистый компонент гемолиза, поэтому избыточная трансфузия может привести к его усилению и повреждению почек.

АИГА может быть вторичной, ассоциированной с фоновым заболеванием, и первичной, когда фоновое заболевание обнаружить не удастся. Воздействие на фоновое заболевание приводит к ремиссии АИГА. Трансфузии ЭСК не являются методом лечения АИГА, а назначаются с целью сохранения жизни больного и обеспечения оксигенации тканей до момента реализации терапии, направленной на устранение самой АИГА или фонового заболевания. Трансфузии ЭСК у больных с тяжелой формой АИГА осуществляются только по жизненным показаниям [16, 17, 19–21].

**Рекомендация 1.** Концентрация гемоглобина, при которой трансфузия ЭСК показана больным АИГА, не определена. У больных без признаков декомпенсации сердечно-сосудистой системы трансфузия ЭСК не рекомендована при концентрации гемоглобина более 50 г/л.

**Рекомендация 2.** Проводить трансфузии аллогенных эритроцитов только по жизненным показаниям со скоростью 1 мл/кг в час после премедикации глюкокортикостероидами.

**Рекомендация 3.** Иммуногематологические исследования эритроцитов (ABO, резус-принадлежность, антигены С, с, Е, е, Kell, Кидд, Даффи и антигены S, s) и выявление аллоиммунных антител (чаще к антигенам С, с, D, E, e и Kell) рекомендовано выполнять при первом обращении больного АИГА в медицинскую организацию.

**Рекомендация 4.** При невозможности выполнить расширенное фенотипирование эритроцитов подбирают ЭСК, идентичный по антигенам систем ABO, С, с, D, E, e, Kell с эритроцитами больного. Предпочтение отдается ЭСК, подходящим по наибольшему количеству антигенов с минимальной силой реакции в пробах на совместимость.

**Рекомендация 5.** У этой категории больных желательно проводить генотипирование групп крови.

**Рекомендация 6.** Больным с выявленными холодовыми аутоэритроагглютинаинами следует переливать ЭСК, согретье до 37 °С.

**Рекомендация 7.** При невозможности идентификации антигенов эритроцитов ABO, С, с, D, E, e, Kell больным АИГА допускается трансфузия отмытых донорских эритроцитов 0 ccddee K–.

## Анемия у больных талассемией и другими формами врожденных гемолитических анемией

Талассемия — это наследственная форма анемии, характеризующаяся отсутствием или сниженной продукцией одной из цепей глобина. Для этой категории больных рекомендована либеральная тактика трансфузий, трансфузии ЭСК взрослым больным показаны при концентрации гемоглобина 90–100 г/л, детям — при концентрации гемоглобина 120–140 г/л. Либеральная тактика трансфузий позволяет:

- обеспечивать нормальный рост и развитие детей и лиц до 20–25 лет;
- обеспечивать нормальное качество жизни;
- подавлять неэффективный эритропоэз и экстремедуллярный гемопоэз, что предупреждает развитие отдаленных осложнений, таких как:
  - нарушения скелета;
  - осложнения, обусловленные спленомегалией;
  - холелитиаз;
  - тромбозомболические осложнения.

Эффективная тактика трансфузий ЭСК обеспечивает долгосрочную выживаемость и полную социальную адаптацию больных талассемией. Практика переливания ЭСК больным талассемией регламентируется несколькими международными руководствами, в частности руководством Международной федерации талассемии.

**Рекомендация 8.** Трансфузии ЭСК проводят при концентрации гемоглобина от 90 до 100 г/л; трансфузии при более высокой концентрации гемоглобина показаны больным с сердечной недостаточностью, клинически значимыми проявлениями экстремедуллярного гемопоэза, другими медицинскими состояниями, обусловленными неадекватно подавленной активностью костного мозга.

**Рекомендация 9.** С учетом пожизненной потребности в заместительных трансфузиях ЭСК больным талассемией и другими формами врожденной анемии целесообразно переливание ЭСК, совмещенных по максимальному числу антигенов.

**Рекомендация 10.** Больные талассемией и другими формами врожденной анемии должны получать интенсивную хелаторную терапию.

## Анемия у больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Для больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток рекомендовано рассматривать более низкие пороговые значения концентрации гемоглобина для проведения трансфузий ЭСК. Это связано с тем, что перегрузка железом в несколько раз повышает трансплантационную летальность у реципиентов аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

**Рекомендация 11.** Рекомендовано использовать максимально взвешенную рестриктивную трансфузионную тактику одновременно с назначением адекватной хелаторной терапии больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Данный подход основывается на ретроспективных исследованиях и не был проверен проспективно (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

**Рекомендация 12.** Необходимо исключить трансфузии ЭСК, заготовленных от доноров-родственников, в связи с высоким риском аллоиммунизации и отторжения трансплантата, особенно в случаях, когда планируется трансплантация от частично совместимого родственного или неродственного донора, а также от гаплоидентичного донора.

**Рекомендация 13.** В связи с высоким риском посттрансплантационной летальности из-за развития ЦМВ-инфекции желательнее переливать компоненты крови от ЦМВ-серонегативных доноров, особенно в случаях, когда больной — кандидат на трансплантацию костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток имеет серонегативный статус по ЦМВ.

#### Подготовка к оперативным вмешательствам у гематологических больных

У гематологических больных анемия до операции выявляется в 25—75% случаев [22—24]. У взрослых госпитализированных гемодинамически стабильных больных рекомендуется придерживаться концентрации гемоглобина крови до операции 70 г/л. В послеоперационном периоде рекомендуется концентрация гемоглобина 80 г/л или менее, если отсутствуют такие симптомы, как ортостатическая гипотензия, тахикардия, не отвечающая на волевическую нагрузку, сердечная недостаточность.

У гемодинамически стабильного гематологического больного при проведении хирургического вмешательства рекомендуется придерживаться рестриктивной тактики переливания ЭСК (табл. 14).

Больным серповидноклеточной анемией, которым планируются операции низкого и умеренного риска, до операции рекомендуются трансфузии ЭСК, если концентрация гемоглобина у них менее 90 г/л (цель — ее повышение после трансфузии до 100 г/л), или частично обменные трансфузии ЭСК (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации A*).

У больных серповидноклеточной анемией, которым планируются операции высокого риска, рекомендуется до операции выполнить обменные трансфузии ЭСК (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*). Трансфузии ЭСК до операции больным серповидноклеточной анемией рекомендуются при выполнении оперативных вмешательств умеренного и высокого риска (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*). Больные серповидноклеточной анемией

оцениваются индивидуально на предмет необходимости трансфузии с учетом риска оперативного вмешательства, риска осложнений, трансфузий в анамнезе (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

При экстренных хирургических вмешательствах у больных серповидноклеточной анемией трансфузия ЭСК должна быть выполнена до операции для достижения концентрации гемоглобина 100 г/л, если она была ниже. Если концентрация гемоглобина  $\geq 90$  г/л, а риск хирургического вмешательства низкий, но трансфузия ЭСК приведет к отсрочке оперативного вмешательства, она может быть выполнена после операции (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

#### References

1. Leahy MF, Trentino KM, May C, Swain SG, Chuah H, Farmer SL. Blood use in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia or hematopoietic stem cell transplantation: the impact of a health system-wide patient blood management program. *Transfusion*. 2017;57:2189–96.
2. DeZern AE, Williams K, Zahurak M, Hand W, Stephens RS, King KE et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. *Transfusion*. 2016;56:1750–7.
3. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016;316:2025–35.
4. Fan L, Fu D, Zhang J, Huang H, Wang Q, Ye Y et al. Prognostic significance of blood transfusion in newly diagnosed multiple myeloma patients without autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5462087. doi:10.1155/2017/5462087
5. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354.
6. Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125:3246–52.
7. Hoeks MPA, Kranenburg FJ, Middelburg RA, van Kraaij MG, Zwaginga JJ. Impact of red blood cell transfusion strategies in haematological patients: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Haematol*. 2017;178:137–51.
8. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Доступно в интернете по адресу: [www.londoncanceralliance.nhs.uk](http://www.londoncanceralliance.nhs.uk). По состоянию на 22 сентября 2017 г.
9. Cabanillas ME, Kantarjian H, Thomas DA, Mattiuzzi GN, Rytting ME, Bruera E et al. Epoetin alpha decreases the number of erythrocyte transfusions in patients with acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, and Burkitt leukemia/lymphoma: results of a randomized clinical trial. *Cancer*. 2012;118:848–55.
10. Diehl L, Ketchum L. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: Autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25:80–97.
11. Bennett JM. MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2008;83:858–61.
12. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Malcovati L, Angelucci E, Van Lint MTF et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with

**Таблица 14.** Рекомендации по переливанию ЭСК гематологическим больным  
**Table 14.** Guidelines for red blood cell transfusions for hematological patients

Анемия при различных заболеваниях (состояниях) в гематологии <i>Anemia in patients with hematological diseases</i>	Концентрация гемоглобина для назначения трансфузии ЭСК, г/л <i>Hemoglobin concentrations thresholds, g/L</i>	Целевая концентрация гемоглобина, г/л <i>Target hemoglobin concentrations, g/L</i>	Уровень доказательности и степень надежности рекомендации <i>Level of evidence, grade of recommendation</i>
<b>Анемия у больных при проведении химиотерапии для индукции или консолидации ремиссии, лечении анти-тимоцитарным глобулином в условиях стационара</b> <i>Anemia in patients on induction or consolidation chemotherapy, anti-thymocyte globulin hospital treatment</i>	70–80	80–90	IIA
<b>Хроническая трансфузионно-зависимая анемия при гематологических заболеваниях вне проведения индукционной и консолидирующей терапии в условиях дневного стационара</b> <i>Chronic transfusion-dependent anemia in hematological patients who don't receive induction and/or consolidation therapy in a day-care hospital</i>	80–85	90	IIA
<b>Анемия у больных АИГА</b> <i>Anemia in patients with autoimmune hemolytic anemia</i>	<b>Не определена</b> <i>No specific threshold can be recommended</i>	<b>Коррекция гипоксии, гипоксемических повреждений, поддержание функций жизненно важных органов</b> <i>Correction of hypoxia and hypoxemic injury, maintenance of functions of vital organs</i>	IIIC
<b>Анемия у больных талассемией и другими формами врожденных гемолитических анемий</b> <i>Anemia in patients with thalassemia and other forms of congenital hemolytic anemia</i>			
<b>Взрослые</b> <i>Adults</i>	90–100	100–110	IIA
<b>Дети</b> <i>Children</i>	120–140	140	IIA
<b>Анемия у больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток</b> <i>Anemia in candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>	70	80	IIIC
<b>Анемия у гематологических больных при хирургических вмешательствах</b> <i>Anemia in hematological patients during surgery</i>	70	80	
<b>Больные серповидноклеточной анемией при различных хирургических вмешательствах до операции</b> <i>Patients with sickle cell anemia during perioperative period</i>			
-низкий и умеренный риск, частично обменная трансфузия <i>- low and moderate risk, partially exchange transfusion</i>	90	100	IC
-высокий риск, полная обменная трансфузия <i>- high risk, full exchange transfusion</i>	90	100	IC
-экстренная хирургия <i>-emergency surgery</i>	<b>90, если не приведет к задержке операции</b> <i>90, if it does not delay the operation</i>	100	

- myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica*. 2010;95:476–84.
13. Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG, Sayegh A, Klumpp TR. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2008;112:3036–47.
14. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune hemolytic anemia. *Brit J Haematol*. 2004;124:712–6.
15. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood Review*. 2008;22:1–15.
16. Shirey RS, Parwani AV, Tanz WS, Ness PM, King KE. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management. *Transfusion*. 2002;42:1435–41.
17. Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*. 2003;43:1503–7.
18. Buetens OW, Ness PM. Red cell transfusion in autoimmune hemolytic anemia. *Current Opinion in Hematology*. 2003;10:429–33.
19. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev*. 2008;22:17–31.
20. Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion*. 2006;46:1859–62.
21. Yuerek S, Mayer B, Almahallawi M, Pruss A, Salama A. Precautions surrounding blood transfusion in autoimmune hemolytic anemias are overestimated. *Blood Transfusion*. 2015;13:616–21.
22. Shander A, Javidrooz M, Naqvi S, Aregbeyen O, Caylan M, Demir S et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2014;54:2688–95.
23. Douglas WD, Uffort E, Denning D. Transfusion and management of surgical patients with hematologic disorders. *Surg Clin N Am*. 2014. 95;2:367–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.11.004>
24. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Panchar S, Win N et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176:192–209. doi: 10.1111/bjh.14383

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных при трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

### Выбор ЭСК для реципиентов костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

С целью повышения инфекционной и иммунологической безопасности при проведении заместительной терапии реципиенту гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) целесообразно использовать ЭСК от как можно от меньшего числа доноров, а также проводить процедуры дополнительной обработки ЭСК: лейкоредукцию, гамма-облучение, плазмозамещение.

Трансфузия ЭСК у реципиентов ГСК несет в себе риск развития трансфузионно-опосредованной реакции «трансплантат против хозяина» (ТО-РТПХ) [1–4] — осложнения с летальностью, достигающей 88%.

Клинические и лабораторные признаки ТО-РТПХ проявляются через 4–30 дней после трансфузии ЭСК и включают лихорадку, генерализованную макулопапулезную сыпь, диарею с геморрагическим компонентом и панцитопению. В основе патогенеза этого осложнения лежат приживление и персистенция Т-лимфоцитов из перелитого ЭСК и их разрушающее действие на кроветворные предшественники реципиента, а также ткани-мишени, такие как кожа, печень, кишечник. Чем более выражена иммуносупрессия у больного, тем меньшее количество Т-лимфоцитов требуется, чтобы вызвать развитие ТО-РТПХ. ТО-РТПХ может возникать и у иммунокомпетентных реципиентов в случаях, когда лимфоциты донора крови обладают НЛА-гаплотипом, совместимым с лимфоцитами реципиента. Наиболее часто совместимость может наблюдаться при использовании близких родственников в качестве доноров ЭСК и в небольших популяциях с ограниченной НЛА-гетерогенностью. С целью предупреждения ТО-РТПХ все больные, являющиеся кандидатами для проведения трансплантации ГСК, должны получать только обедненные лейкоцитами облученные ЭСК.

Лейкоредукция, направленная на удаление лейкоцитов, эффективна как для предупреждения ТО-РТПХ, так и для элиминации клеточно-ассоциированных вирусов, передающихся при гемотрансфузиях, прежде всего герпесвирусов (ЦМВ; вируса Эпштейна—Барр), человеческого вируса, ассоциированного с саркомой Капоши [5–9].

В связи с высоким риском развития ЦМВ-инфекции ЦМВ-серонегативным больным рекомендованы трансфузии ЦМВ-серонегативных ЭСК, либо ЭСК после лейкоредукции (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B*) [8–10]. Если в результате лейкоредукции достигается количество лейкоцитов в дозе менее  $1 \times 10^6$  клеток, то такие ЭСК могут считаться альтернативой ЦМВ-серонегативным ЭСК (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*) [7, 10–11].

Существующие методы лейкоредукции полностью не исключают риска развития ТО-РТПХ [3], в связи с чем у реципиентов ГСК большое значение приобретает также гамма-облучение или рентгеновское облучение ЭСК, которое избирательно блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов и меньше влияет на функциональную активность и жизнеспособность эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов [5, 12].

Таким образом, у больных, которым планируется выполнение трансплантации аутологичных или аллогенных ГСК, при проведении предтрансплантационного кондиционирования и в посттрансплантационном периоде необходимо использовать ЭСК, облученные в дозе 25 Гр для предотвращения ТО-РТПХ.

С целью улучшения реологических свойств ЭСК при трансфузиях через венозный доступ с низкой пропускной способностью, например в педиатрической

практике, и с целью уменьшения риска иммунных гемолитических осложнений целесообразно уменьшить объем плазмы донора за счет ее замещения добавочными растворами.

### Рекомендации по переливанию эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

**Рекомендация 1.** Реципиентам ГСК необходимо переливать только лейкоредуцированные облученные ЭСК.

**Рекомендация 2.** Переливание лейкоредуцированных облученных ЭСК необходимо начинать за 2 недели до трансплантации ГСК вне зависимости от типа трансплантации ГСК.

**Рекомендация 3.** Для реципиентов аутологичных ГСК переливание лейкоредуцированных облученных ЭСК должно выполняться в течение не менее 3 месяцев после трансплантации ГСК и в течение не менее 6 месяцев, если выполнялось тотальное облучение тела.

**Рекомендация 4.** Для реципиентов аллогенных ГСК переливание лейкоредуцированных облученных ЭСК должно выполняться пожизненно.

**Рекомендация 5.** В педиатрической практике могут быть использованы ЭСК с уменьшенным объемом плазмы за счет замещения ее добавочным раствором.

**Рекомендация 6.** Не рекомендуется переливать ЭСК, полученные от родственников больных, которым планируется или была выполнена трансплантация ГСК.

**Рекомендация 7.** ЦМВ-негативным реципиентам рекомендуется переливать ЦМВ-негативные ЭСК либо ЭСК, подвергнутые лейкоредукции.

### Показания к переливанию эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

Переливание ЭСК осуществляются с целью быстрого увеличения доставки кислорода в ткани при сниженной концентрации гемоглобина и/или сниженной кислородной емкости, из-за неадекватных физиологических механизмов компенсации [13–18] (табл. 15).

### Иммуногематологический мониторинг трансфузий ЭСК при трансплантации ГСК

#### Мониторинг по системе АВ0

##### Типы АВ0-несовместимости

Расхождение реципиента и донора по антигенам эритроцитарных систем не является препятствием для проведения трансплантации ГСК, так как эти антигены не представлены на незрелых полипотентных стволовых клетках и ранних коммитированных предшественниках гемопоэтических клеток. В зависимости от сочетаний групп крови реципиента и донора ГСК по

системе АВ0 выделяют большую, малую и бинаправленную несовместимость (табл. 16). [29–36]

Под **большой АВ0-несовместимостью** понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор/реципиент, когда у реципиента присутствуют изогемагглютинины (анти-А, анти-В, анти-А+В), направленные к антигенам эритроцитов донора ГСК. Большая несовместимость будет иметь место между донорами групп крови А, В или АВ и реципиентами с группой крови 0 (естественные антитела анти-А и анти-В) или между донором с группой крови АВ и реципиентом с группой крови А (в плазме присутствуют естественные антитела анти-В) или В (в плазме присутствуют естественные антитела анти-А) (табл. 16).

Под **малой АВ0-несовместимостью** понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор/реципиент, когда у донора ГСК присутствуют изогемагглютинины (анти-А, анти-В, анти-А+В), направленные к антигенам эритроцитов реципиента. Малая несовместимость будет иметь место между донорами группы крови 0 (естественные антитела анти-А и анти-В) и реципиентами групп крови А и/или В и между донорами групп крови А (в плазме присутствуют естественные антитела анти-В) или В (в плазме присутствуют естественные антитела анти-А) и реципиентами группы крови АВ.

Под бинаправленной **АВ0-несовместимостью** понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор/реципиент, когда у реципиента присутствуют изогемагглютинины, направленные к антигенам эритроцитов донора, и одновременно у донора присутствуют естественные изогемагглютинины, направленные к антигенам эритроцитов реципиента. Бинаправленная АВ0-несовместимость будет иметь место между донором ГСК группы крови А (в плазме присутствуют изогемагглютинины анти-В) и реципиентом группы крови В и между донором ГСК группы крови В (в плазме присутствуют изогемагглютинины анти-А) и реципиентом группы крови А. Иными словами, бинаправленная АВ0-несовместимость включает в себя и большую и малую АВ0-несовместимость (табл. 16).

Тактика применения ЭСК крови в посттрансплантационном периоде зависит от совместимости реципиента и донора по АВ0, наличия у реципиента естественных или иммунных антител, а также содержания в крови реципиента эритроцитов донорского фенотипа вследствие приживления трансплантата (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации В*) [29–36]. При подборе ЭСК по системе АВ0 для реципиента аллогенных ГСК должна учитываться совместимость одновременно с групповой принадлежностью донора и реципиента (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации С*) [29–36].

**Таблица 15.** Показания к переливанию ЭСК реципиентам ГСК [13–18]  
**Table 15.** Guidelines for red blood cell transfusions for HSCT recipients [13–18]

Рекомендации Recommendations	Уровень доказательности и степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation
<p><b>Больным в стабильном состоянии при трансплантации ГСК рекомендуется переливание ЭСК при концентрации гемоглобина &lt; 70 г/л, гематокрите &lt; 25% при отсутствии клинических проявлений анемии</b>  <i>HSCT recipients in a stable state ought to have an RCC transfusion if hemoglobin concentration below 70 g/L, hematocrit below 25% in the absence of clinical manifestations of anemia</i></p>	IIB
<p><b>Больным при трансплантации ГСК с признаками анемии (ортостатическая гипотензия или тахикардия, одышка и головокружение при нагрузке, апатичность или спутанность сознания) — при концентрации гемоглобина &lt; 90–100 г/л или гематокрите &lt; 29%</b>  <i>HSCT recipients with anemic symptoms (postural hypotension or tachycardia, shortness of breath, dizziness, lethargy or confusion) — hemoglobin concentration &lt; 90–100 g/L or hematocrit &lt; 29%</i></p>	IIC
<p><b>Больным при трансплантации ГСК без признаков анемии, но имеющим сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, дисфункция левого желудочка, шок или снижение транспорта кислорода, хронические заболевания легких, острая дыхательная недостаточность, беременность) — при концентрации гемоглобина &lt; 90–100 г/л или гематокрите &lt; 29%</b>  <i>HSCT recipients without symptoms of anemia, but with comorbidities (ischemic heart disease, cerebrovascular disease, left ventricular dysfunction, shock, oxygen transport impairment, chronic lung diseases, acute respiratory failure, pregnancy) — hemoglobin concentration &lt; 90–100 g/L or hematocrit &lt; 29%</i></p>	Мнение экспертов [13–18] <i>Expert opinion [13–18]</i>
<p><b>Больным при проведении трансплантации ГСК с проявлениями острого коронарного синдрома — при концентрации гемоглобина &lt; 100–110 г/л или гематокрите &lt; 30–33%</b>  <i>HSCT recipients with acute coronary syndrome — hemoglobin concentration &lt; 100–110 g/L or hematocrit &lt; 30–33%</i></p>	IB
<p><b>У больных после трансплантации ГСК в период тромбоцитопении поддержание гематокрита ≥ 30% уменьшает риск геморрагических осложнений [19–28]</b>  <i>HSCT recipients with thrombocytopenia for hematocrit maintenance over 30% [19–28]</i></p>	IIB или IC+ [19–28] <i>IIB or IC+ [19–28]</i>

Подбор ЭСК по системе АВ0 зависит от периода трансплантации ГСК. Выделяют три периода: период подготовки реципиента к трансплантации ГСК (период I), ранние сроки после трансплантации ГСК до появления полного донорского химеризма, когда определяются эритроциты хозяина и донора (период II), полное приживление ГСК донора (период III). В первом периоде переливают ЭСК, идентичные или совместимые с фенотипом больного (табл. 17). Во втором периоде, начиная с +4 дня, необходимо проводить еженедельный мониторинг титра изогемагглютининов анти-А и анти-В IgM-класса (в реакции солевой агглютинации), а также IgG-класса: фиксированные на поверхности эритроцитов больного (в прямой пробе Кумбса) и циркулирующие в сыворотке (непрямая проба Кумбса). Если титр анти-А и/или анти-В изогемагглютининов в предтрансплантационном периоде был более 128 (разведение 1:128), то IgM- и IgG-антитела исследуют дважды в неделю после трансплантации ГСК до снижения титра до менее 16 (разведение 1:16), затем раз в неделю до полного исчезновения антител в течение двух последующих недель, кроме больных, зависи-

мых от трансфузий эритроцитов. Этап II длится до момента полной смены группы крови согласно иммуногематологическому анализу крови, отсутствия антидонорских изогемагглютининов в двух последовательных анализах крови реципиента в течение двух недель или развития отторжения трансплантата. Окончание этапа II означает начало использования ЭСК только с фенотипом донора. В третьем периоде переливают ЭСК, идентичные по фенотипу с донором ГСК (табл. 17) (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B*).

#### Осложнения после АВ0-несовместимой трансплантации ГСК

##### Осложнения большой АВ0-несовместимости

Осложнения большой АВ0-несовместимости приведены в табл. 16.

1. Острый внутрисосудистый гемолиз обусловлен взаимодействием изогемагглютининов реципиента и эритроцитов, присутствующих в мешке с ГСК донора.
2. Отсроченное приживление эритроцитов чаще встречается после немиелоаблативных режимов кондиционирования и обусловлено взаимодействием изо-

**Таблица 16.** Типы ABO-несовместимости пар реципиент—донор ГСК  
**Table 16.** Types of Donor-Recipient ABO incompatibilities

Тип несовместимости <i>Mismatch type</i>	Группа крови системы ABO <i>ABO blood type</i>		Возможные последствия <i>Possible consequences</i>
	Реципиент ГСК <i>HSC recipient</i>	Донор ГСК <i>HSC donor</i>	
<b>Большая</b> <i>Major</i>	<b>O (анти-A + анти-B)</b> <i>O (anti-A + anti-B)</i>	<b>A, B, AB</b>	<b>Острый гемолиз</b> <b>Задержка приживления эритроидного ростка</b> <b>Парциальная красноклеточная аплазия</b> <b>Задержка приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков</b> <i>Acute hemolysis</i> <i>Delayed RBC engraftment</i> <i>Pure red blood cell aplasia</i> <i>Delayed granulocyte and platelet engraftment</i>
	<b>A (анти-B)</b> <i>A (anti-B)</i>	<b>AB</b>	
	<b>B (анти-A)</b> <i>B (anti-A)</i>	<b>AB</b>	
<b>Малая</b> <i>Minor</i>	<b>A</b>	<b>O (анти-A + анти-B)</b> <i>O (anti-A + anti-B)</i>	<b>Острый гемолиз</b> <b>Отсроченный гемолиз вследствие «синдрома пассажирских лимфоцитов»</b> <i>Acute hemolysis</i> <i>Delayed hemolytic transfusion reaction due to «passenger lymphocyte syndrome»</i>
	<b>B</b>	<b>O (анти-A + анти-B)</b> <i>O (anti-A + anti-B)</i>	
	<b>AB</b>	<b>O (анти-A + анти-B)</b> <i>O (anti-A + anti-B)</i>	
<b>Бинаправленная</b> <i>Bidirectional</i>	<b>A (анти-B)</b> <i>A (anti-B)</i>	<b>B (анти-A)</b> <i>B (anti-A)</i>	<b>Все описанное выше</b> <i>All described above</i>
	<b>B (анти-A)</b> <i>B (anti-A)</i>	<b>A (анти-B)</b> <i>A (anti-B)</i>	

**Таблица 17.** Подбор ЭСК больным в разные периоды после ABO-несовместимой трансплантации ГСК  
**Table 17.** Red blood cell compatibility for patients in different periods after ABO-mismatched HSCT

Тип ABO-несовместимости <i>ABO mismatch type</i>	Группа крови <i>ABO blood type</i>		Группа крови переливаемых ЭСК <i>ABO blood type of red blood cells for transfusions</i>		
	Реципиент ГСК <i>HSC recipient</i>	Донор ГСК <i>HSC donor</i>	Период I <i>Stage I</i>	Период II <i>Stage II</i>	Период III <i>Stage III</i>
<b>Большая</b> <i>Major</i>	O	A	O	O	A
	O	B	O	O	B
	O	AB	O	O	AB
	A	AB	A	A	AB
	B	AB	B	B	AB
<b>Малая</b> <i>Minor</i>	A	O	A	O	O
	B	O	B	O	O
	AB	O	AB	O	O
	AB	A	AB	A	A
	AB	B	AB	B	B
<b>Бинаправленная</b> <i>Bidirectional</i>	A	B	A	O	B
	B	A	B	O	A

гемагглютининов реципиента, продуцирующихся выжившими после кондиционирования плазматическими клетками, с антигенами эритроцитов донора. Приживление эритроцитов оценивают по абсолютному количеству ретикулоцитов более  $30 \times 10^{12}/л$  (более 1%) и отсутствию зависимости реципиента от трансфузий ЭСК. Отсроченное приживление эритроцитов донора ГСК может иметь место при сочетании с парциальной красноклеточной аплазией или без нее.

3. Парциальная красноклеточная аплазия возникает вследствие вторичной продукции изогемагглютининов персистирующими остаточными В-лимфоцитами реципиента и/или плазматическими клетками, перенесшими режим кондиционирования. Парциальная красноклеточная аплазия характеризуется ретикулоцитопенией (< 1%) в течение более чем 60 дней после трансплантации ГСК, отсутствием предшественников эритропоэза в костном мозге реципиента при приживлении миелоидных, лимфоидных предшественников и мегакариоцитов. Частота парциальной красноклеточной аплазии составляет от 3 до 29%, чаще возникает у больных, перенесших немиелоаблативный режим кондиционирования, и у получавших циклоспорин. Парциальная красноклеточная аплазия и отсроченное приживление эритроцитов донора ГСК чаще встречаются у реципиентов группы крови 0, которым выполнили трансплантации ГСК от доноров группы крови А.

#### *Осложнения малой АВ0-несовместимости*

Осложнения малой АВ0-несовместимости приведены в табл. 16.

1. Острый внутрисосудистый гемолиз, обусловленный пассивным переносом изогемагглютининов с ГСК донора реципиенту. Чаще встречается при наличии изогемагглютининов донора в высоком титре и/или при малом объеме плазмы у реципиента по отношению к объему плазмы, переливаемому вместе с ГСК.

2. Отсроченный гемолиз вследствие «сопутствующего лимфоцитарного синдрома». Это осложнение возникает из-за переноса с ГСК В-лимфоцитов донора, которые продуцируют изогемагглютинины, направленные к антигенам остаточных эритроцитов реципиента. Чаще встречается у больных после немиелоаблативных режимов кондиционирования. Гемолиз происходит между 5-м и 15-м днями после трансплантации ГСК. На эритроцитах реципиента можно определить фиксированные неполные антитела (положительная прямая проба Кумбса), а в сыворотке — изогемагглютинины донора (в течение 1—3 недель после трансплантации ГСК). Специфичность антител, элюированных с эритроцитов реципиента, совпадает со специфичностью антител, выявляемых в сыворотке. При АВ0-несовместимой трансплантации ГСК возможно обнаружение этих антител без признаков клинически значимого гемолиза. Этот феномен не

требует изменения трансфузионной тактики. Отсроченный гемолиз обычно бывает средней степени тяжести, хотя в течение нескольких часов может произойти острое разрушение эритроцитов. К факторам риска развития «сопутствующего лимфоцитарного синдрома» относят: трансплантацию ГСК периферической крови, полученных путем афереза; применение для профилактики РТПХ циклоспорина без метотрексата, который ингибирует пролиферацию не только Т-лимфоцитов, но и В-лимфоцитов, продуцирующих изогемагглютинины; трансплантацию от родственного донора.

#### *Осложнения бинаправленной АВ0-несовместимости*

Включают в себя все таковые, перечисленные выше.

#### *Особые случаи осложнений при трансплантации ГСК*

Во время приживления трансплантированных ГСК в организме реципиента присутствуют эритроциты и реципиента и донора (смешанный химеризм). Смешанный химеризм подразделяется на несколько типов в зависимости от присутствия или отсутствия изогемагглютининов и наличия иммунных антител.

1. Смешанный химеризм с изогемагглютинами:

- донора ГСК;
- донора ГСК и реципиента;
- реципиента.

2. Смешанный химеризм без изогемагглютининов.

3. Смешанный химеризм с иммунными антителами.

После приживления трансплантированных АВ0-несовместимых ГСК (полный донорский химеризм) изогемагглютинины донора ГСК могут присутствовать, а могут и не выявляться из-за адсорбции их на тканях реципиента. Кроме того, в организме реципиента могут длительное время персистировать его собственные эритроциты без признаков рецидива основного заболевания.

При отторжении трансплантата у реципиента происходит постепенный возврат к собственному гемопоэзу при одновременном присутствии эритроцитов и изогемагглютининов донора ГСК (смешанный химеризм).

Во всех особых случаях выбор доноров ЭСК проводят индивидуально для каждого больного с учетом специфичности выявленных антител.

#### **Мониторинг по системе резус**

##### *Определение основных понятий*

Вовлеченность антигенов системы резус в развитие аллоиммунной гемолитической анемии после трансплантации ГСК занимает второе место после антигенов системы АВ0. Под большой и малой резус-несовместимостью при трансплантации ГСК понимают такие сочетания антигенов и антител системы резус, когда, соответственно, реципиент или донор ГСК имеет аллоиммунные антитела (как результат несовместимой

**Таблица 18.** Несовпадения и несовместимость донора ГСК и реципиента по антигену D системы резус при ТГСК**Table 18.** Types of mismatch of HSC donor and recipient by D antigen

Резус (D)-принадлежность и анти-D антитела донора ГСК <i>Rhesus (D) type and anti-D antibodies of HSC donor</i>	Резус(D)-принадлежность и анти-D антитела реципиента <i>Rhesus (D) type and anti-D antibodies of recipient</i>		
	D- анти- D+ <i>D- anti- D +</i>	D- анти-D- <i>D- anti-D-</i>	D+
D- анти-D+ <i>D- anti-D+</i>	Идентичны <i>Identical</i>	Совместимы <i>Match</i>	Малая несовместимость <i>Minor mismatch</i>
D- анти-D- <i>D- anti-D-</i>	Совместимы <i>Match</i>	Идентичны <i>Identical</i>	Малая несовместимость <i>Minor mismatch</i>
D+	Большая несовместимость <i>Major mismatch</i>	Большое несовпадение <i>Major mismatch</i>	Идентичны <i>Identical</i>

трансфузии ЭСК или беременности) к антигенам системы резус. Например, большая несовместимость — аллоиммунизированный D- реципиент и D+ донор; малая несовместимость — D+ реципиент и аллоиммунизированный D- донор. В остальных случаях говорят о несовпадении реципиента и донора по резусным антигенам: большое несовпадение — наличие антигена у донора и отсутствие такового у реципиента (возможность выработки антител реципиентом к антигенам донора), малое несовпадение — наличие антигена у реципиента и отсутствие такового у донора (возможность выработки донорскими В-лимфоцитами антител к антигенам реципиента в условиях смешанного химеризма) (табл. 18).

#### Переливание ЭСК при трансплантации резус-несовместимых гемопоэтических стволовых клеток

Если реципиент или донор ГСК не имеют антигена D, то ЭСК тоже должны быть D-отрицательными (табл. 19).

При расхождении реципиента и донора ГСК по антигенам C/c и E/e рекомендуется выбор ЭСК с учетом иммуногенности указанных антигенов и частоты выявления их в популяции (табл. 20).

**Таблица 19.** Выбор ЭСК при расхождении реципиента и донора ГСК по антигену D**Table 19.** Selection of the red blood cells for HSCT recipient if donor have a D-antigen mismatch

Резус (D)-принадлежность реципиента <i>Rhesus (D) type of recipient</i>	Резус (D)-принадлежность донора ГСК <i>Rhesus (D) type of HSC donor</i>	
	D+	D-
D+	D+ эритроциты <i>D+ red blood cells</i>	D- эритроциты <i>D- red blood cells</i>
D-	D- эритроциты <i>D- red blood cells</i>	D- эритроциты <i>D- red blood cells</i>

Таким образом, в зависимости от сочетания антигенов реципиента и донора ГСК в каждом конкретном случае необходимо выбирать фенотип клеток ЭСК.

#### Осложнения после трансплантации резус-несовместимых гемопоэтических стволовых клеток

Гемолитические осложнения после трансплантации ГСК возможны при несовместимых парах «донор—реципиент» как по антигену D, так и по другим антигенам системы резус.

#### Образование антирезус-антител de novo после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Образование антирезус-антител de novo после трансплантации ГСК может происходить:

- в раннем посттрансплантационном периоде после приживления ГСК у D+ реципиента, когда остаточные D+ эритроциты стимулируют В-лимфоциты D-отрицательного донора;
- в позднем посттрансплантационном периоде после трансплантации ГСК D+ реципиенту при смешанном химеризме (одновременном присутствии эритроцитов донора и реципиента) также за счет стимуляции В-лимфоцитов D-отрицательного донора.

Данное осложнение чаще наблюдается при малом несовпадении по D-антигену реципиента и донора ГСК, то есть у D+ реципиентов после трансплантации ГСК от D- донора с анти-D антителами (10%), по сравнению с большим несовпадением по D-антигену (1%), и может проявиться даже спустя годы, особенно после ослабления иммуносупрессии.

#### Развитие вторичного антирезус-иммунного ответа

Вторичный антирезус-иммунный ответ может возникнуть за счет стимуляции В-клеток памяти D- реципиента, имеющего в анамнезе трансфузии D+ эритроцитов и/или беременности D+ плодом, D+ эритроцитами донора ГСК.

**Таблица 20.** Выбор ЭСК при расхождении реципиента и донора ГСК по антигенам Cc и Ee  
**Table 20.** Selection of the red blood cells for HSCT recipient if donor have Cc and Ee-antigen mismatch

Фенотип Phenotype		Фенотип аллогенных эритроцитов Phenotype of allogeneic red blood cells			
Реципиент ГСК HSC recipient	Донор ГСК HSC donor	До приживления ГСК Before HSC engraftment		После приживления ГСК After HSC engraftment	
		Предпочтительный фенотип Preferred phenotype	Возможный фенотип* Possible phenotype*	Предпочтительный фенотип Preferred phenotype	Возможный фенотип* Possible phenotype*
CC	Cc	CC	Cc	cc	Cc
cc	CC	cc	Cc	CC	—
Cc	cc	Cc	cc	cc	Cc
Cc	CC	Cc	CC	CC	—
CC	Cc	CC	—	Cc, CC, cc	—
cc	Cc	cc	Cc	Cc, CC, cc	—
Ee	ee	Ee, ee, EE	—	ee	Ee
EE	ee	EE	Ee	ee	Ee
Ee	EE	Ee, ee, EE	—	EE	Ee
EE	Ee	EE	Ee	Ee, ee, EE	—
ee	EE	ee	Ee	EE	Ee
ee	Ee	ee	Ee	Ee, ee, EE	—

\* При отсутствии ЭСК с предпочтительными фенотипами возможно переливание ЭСК с указанными фенотипами.

\* In the absence of red blood cells with preferred phenotypes, it is possible to transfuse red blood cells with the specified phenotypes.

### Гемолиз вследствие «сопутствующего лимфоцитарного синдрома»

Гемолиз вследствие «сопутствующего лимфоцитарного синдрома» вызывает продукция аллоиммунных анти-D антител В-лимфоцитами, перелитыми с костным мозгом D-отрицательного донора.

### Развитие аутоиммунной гемолитической анемии

Развитие аутоиммунной гемолитической анемии происходит за счет синтеза В-лимфоцитами трансплантата аутоиммунных антиэритроцитарных антител со специфичностью к не-AB0 антигенам реципиента при длительном существовании смешанного химеризма.

Подобные иммунные конфликты и осложнения могут возникать при несовместимости и несовпадении донора ГСК и реципиента по антигенам других эритроцитарных систем: Kell, Кидд, MNSs, Левис, Даффи.

Во всех перечисленных ситуациях следует переливать ЭСК с учетом специфичности иммунных антител.

### Доза, целевые значения, критерии эффективности переливания эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

Целевым значением является поддержание концентрации гемоглобина  $\geq 70$  г/л, гематокрита  $> 25\%$ . В то же

время у отдельных групп больных (табл. 15) целевые значения могут превышать эти показатели.

### Критерии эффективности трансфузии эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

1. Исчезновение симптомов анемии (ортостатической гипотензии, тахикардии, одышки и головокружения при нагрузке, апатичности, спутанности сознания).

2. В качестве приблизительного ориентира эффективности переливания ЭСК исходят из того, что трансфузия одной дозы ЭСК с содержанием гемоглобина 40—45 г в дозе примерно увеличивает концентрацию гемоглобина на 10 г/л и гематокрит на 3% [26—35].

Ориентировочный необходимый объем ЭСК можно рассчитать по формуле:

$$\text{ОЭСК} = \frac{\text{Дефицит Hb} \times \text{ОЦК}}{\text{Hb}_{\text{ЭСК}}},$$

где ОЭСК — объем ЭСК (мл), дефицит Hb — разница между имеющимся и целевым значениями концентраций гемоглобина (г/л),  $\text{Hb}_{\text{ЭСК}}$  — концентрация гемоглобина в ЭСК (г/л).

В случае меньшего посттрансфузионного прироста следует установить причины неэффективности трансфузии ЭСК. Низкий рост показателей от ожидаемо-

го может быть обусловлен секвестрацией перелитых эритроцитов, их гемолизом, скрытой кровопотерей, лихорадкой, гиперспленизмом, иммунологическим конфликтом.

### Литература

18. Балашов ДН, Трахтман ПЕ. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Онкогематология. 2013;13:42–47.

Остальные источники см. в References.

### References

1. Gorlin JB, Minz PD. Transfusion-associated graft-vs-host disease. In: Mintz PD editor. *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. Bethesda, MD: AABB. 2005. p. 579–96.
2. Anderson KS, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft versus host disease. *N Engl J Med*. 1990;323:315–21.
3. Mandusio P. Transfusion-associated graft versus host disease: A concise review. *Hematol Rep*. 2018;10:7724. doi: 10.4081/hr.2018.7724
4. Agbaht K, Aliintas ND, Topeli A, Gokoz O, Ozcebe O. Transfusion-associated graft versus host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion*. 2007;47:1405–11.
5. Topics in transfusion medicine. Guidelines. Irradiated blood products. Leucocyte depletion of blood and blood components. Australasian Society of Blood Transfusion Inc. October 1996. Available at: [http://www.anzsb.org.au/publications/documents/1996/3\\_2.pdf](http://www.anzsb.org.au/publications/documents/1996/3_2.pdf)
6. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leukocyte-depleted blood components. *Transfus Med*. 1998;8:59–71.
7. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion*. 2001;41:1310–9.
8. De Graan-Hentzen YC, Gratama JW, Mudde GC, Verdonck LF, Houbiers JG, Brand A et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection of patients with hematologic malignancies by intensive white cell depletion of blood products. *Transfusion*. 1989;1:1228–31.
9. Van Prooijen HC, Visser JJ, van Oostendorp WR, de Gast GC, Verdonck LF. Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white cells from blood components with high-affinity filters. *Br J Haematol*. 1994;87:144–7.
10. Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection — current knowledge and future perspectives. *Transfus Med*. 2017;27:238–48. doi: 10.1111/tme.12437
11. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*. 1995;86:3598–603.
12. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med*. 1996;6:261–71.
13. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub4
14. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M.

- Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care*. 1999;3:57–63. doi: 10.1186/cc310
15. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *The Lancet*. 2007;370:415–26. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61197-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61197-0)
16. Wallis JP. Red cell transfusion triggers. *Transfus Apher Sci*. 2008;39:151–4. doi: 10.1016/j.transci.2008.06.004
17. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*. 2009;7:49–64. doi: 10.2450/2008.0020-08
18. Balashov DN, Trakhtman PE. Features of transfusion therapy in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Review of the literature. *Oncohematology*. 2013;13:42–7.
19. Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis*. 1983;13:379–84.
20. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion*. 1988;28:406–11.
21. Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:1219–24.
22. Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion*. 1996;36:290.
23. Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR. The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol*. 1997;108:579–84.
24. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion*. 2001;41:977–83.
25. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003;122:10–23.
26. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost*. 2005;94:1213–8.
27. Webert KE, Sigouin CS, Cook RJ. Insights into the risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute leukaemia. *Transfusion*. 2005;45:S33.
28. Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, Rebullia P, Heddle NM. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica*. 2006;91:1530–7.
29. Kopko PM. Transfusion support for ABO-incompatible progenitor cell transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:13–8. doi: 10.1159/000441612
30. Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:3–12. doi: 10.1159/000441507
31. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusions laboratories. *Transfus Med*. 2004;14:59–73.
32. Rowley CD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1167–85.
33. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1152–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.03.018
34. Nickel RS, Qayed M, Worthington-White D, Stowell SR, Chiang KY. Infusion hemolysis after pediatric major ABO-mismatched bone marrow transplant: Comparison of two red blood cell depletion techniques. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65. doi: 10.1002/pbc.26883

35. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-De-Leon A, Alatorre-Ricardo J, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion*. 2014;54:1269–77. doi: 10.1111/trf.12466

36. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Mohty M, Nagler A et al. ABO incompatibility in mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the acute leukemia working party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2017;92:789–96. doi: 10.1002/ajh.24771

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных при трансплантации органов

### Введение

Трансплантация солидных органов является единственной опцией лечения при целом ряде терминальных заболеваний сердца, легких, печени и почек. При аллотрансплантации возникает клеточная и гуморальная реакция со стороны иммунной системы реципиента. Реакция отторжения может быть минимизирована при соответствующем подборе трансплантата по системе АВО и HLA, в большей степени это актуально при трансплантации почек и сердца. Реакция отторжения подавляется путем назначения иммуносупрессоров.

### Трансфузия эритроцитсодержащих компонентов при трансплантации различных органов

Трансплантация печени выполняется при терминальных стадиях цирроза печени, а также при врожденных дефектах метаболизма. В большинстве случаев у этих больных имеется анемия хронических заболеваний, а также анемия, обусловленная кровопотерей на фоне портальной гастропатии и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода. При гепатэктомиях, сопровождающихся массивной кровопотерей, может возникнуть потребность в переливании 15–30 доз ЭСК.

Операции по трансплантации почки, как правило, не столь длительны и редко сопровождаются кровопотерей, требующей трансфузии ЭСК. Кроме того, при гематокрите более 30% отмечается более медленное восстановление функции трансплантированной почки из-за ухудшения микроциркуляции.

Трансплантация сердца в большинстве случаев выполняется при кардиомиопатии и терминальных стадиях ишемической болезни сердца. Донорское сердце должно быть пересажено в течение не более 3 часов от момента его консервации, что не позволяет провести совмещение по HLA-антигенам, поэтому исследуют лишь наличие предварительно сформировавшихся антител к HLA и при их наличии проводят совмещение по I и II классам HLA. При трансплантации сердца редко приходится переливать более 5–6 доз ЭСК.

Трансплантация легких выполняется по поводу эмфиземы и кистозного фиброза (муковисцидоза), односторонняя трансплантация выполняется по поводу первичной легочной гипертензии после трансплантации комплекса «сердце—легкие». Потребности в трансфузии ЭСК при трансплантации легких мало отличаются от потребностей при трансплантации сердца.

Трансплантация поджелудочной железы показана при лабильном течении сахарного диабета I типа у больных с диабетической нефропатией и терминальной почечной недостаточностью, в большинстве случаев выполняется одновременно с пересадкой почки, реже — до или после пересадки почки. Лучшие результаты получают при совпадении по HLA-DR. Потребности в ЭСК редко превышают 2–3 дозы.

Применение кровесберегающих технологий во время операции, коррекция анемии до и после операции с использованием гемопоэтических препаратов позволили в настоящее время значительно уменьшить количество переливаемых ЭСК в периоперационном периоде при трансплантации солидных органов.

Показания к переливанию ЭСК при трансплантации солидных органов обусловлены не спецификой операций, а конкретными клиническими ситуациями: причиной, длительностью и тяжестью анемии; объемом кровопотери; индивидуальными физиологическими возможностями переносить снижение кислорода в артериальной крови; сопутствующими заболеваниями; общим состоянием; наличием симптомов гемической гипоксии; наличием гиповолемии (может быть высокий гематокрит, несмотря на значимую кровопотерю).

Переливание ЭСК оправдано лишь при наличии анемической гипоксии и в случаях, когда нет других опций лечения анемии (табл. 21).

### Хроническая анемия у реципиентов солидных органов

Переливание ЭСК показано больным с хронической анемией, протекающей с гематокритом < 0,24–0,21% и концентрацией гемоглобина < 80–70 г/л (< 5,0–4,3 ммоль/л) (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации IC).

Показания к переливанию ЭСК у детей до 4 месяцев представлены в табл. 22.

Показания к переливанию ЭСК у детей старше 4 месяцев представлены в табл. 23.

Дозы ЭСК у детей составляют 5–15 мл/кг, переливание 3 мл/кг массы ЭСК повышает концентрацию гемоглобина на 10 г/л (0,6 ммоль/л).

Формула расчета объема ЭСК у детей:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{Hct_{\text{требуемый}} - Hct_{\text{больного}}}{Hct_{\text{ЭСК}}} \times \text{Объем циркулирующей крови.}$$

Объем циркулирующей крови у новорожденных составляет 90 мл/кг массы тела, у детей старшего возраста — 80 мл/кг массы тела.

**Таблица 21.** Показания к переливанию ЭСК при проведении трансплантации солидных органов  
**Table 21.** Guidelines for red blood cell transfusions in solid organ transplantation

Концентрация гемоглобина <i>Hemoglobin concentration</i>	Компенсаторный потенциал / факторы риска <i>Compensatory potential / risk factors</i>	Трансфузия ЭСК <i>Need for transfusion</i>	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций <i>Level of evidence, grade of recommendation</i>
≤ 60 г/л (≤ 3,7 ммоль/л) ≤ 60 g/L (≤ 3,7 mmol/l)	-/-	Да Yes	IC
60–80 г/л (3,7–5,0 ммоль/л) 60–80 g/L (3,7–5,0 mmol/l)	Адекватная компенсация, нет факторов риска <i>Normal compensation, no risk factors</i>	Нет No	IC
	Ограниченная компенсация, наличие факторов риска (ишемическая болезнь сердца [ИБС], сердечная недостаточность, цереброваскулярная недостаточность) <i>Insufficient compensation, risk factors (coronary heart disease [CHD], heart failure, cerebrovascular insufficiency)</i>	Да Yes	IC
	Симптомы анемической гипоксии: тахикардия, гипотензия, ишемия на электрокардиограмме (ЭКГ), лактатацидоз <i>Symptoms of anemic hypoxia: tachycardia, hypotension, ischemia on ECG, lactic acidosis</i>	Да Yes	IC
80–100 г/л (5,0–6,2 ммоль/л) 80–100 g/L (5,0–6,2 mmol/l)	Симптомы анемической гипоксии: тахикардия, гипотензия, ишемия на ЭКГ, лактатацидоз <i>Symptoms of anemic hypoxia: tachycardia, hypotension, ischemia on ECG, lactic acidosis</i>	Да Yes	IIC
> 100 г/л (≥ 6,2 ммоль/л) > 100 g/L (≥ 6,2 mmol/l)		Нет No	IA

**Примечание.** Только концентрация гемоглобина не отражает адекватно доставку кислорода, при гиповолемии гематокрит не отражает степень дефицита эритроцитов, индивидуальные факторы могут стать показанием для отклонения вышеупомянутых рекомендаций.

*Note.* The concentration of hemoglobin, taken into account exclusively, does not adequately reflect the oxygen delivery. During hypovolemia, hematocrit does not reflect the degree of red blood cell deficiency. Special features may cancel these recommendations.

**Таблица 22.** Показания к переливанию ЭСК у детей до 4 мес (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации I C)  
**Table 22.** Guidelines for red blood cell transfusions in children up to 4 months (IC)

Возраст (дней) <i>Age (days)</i>	Норма гематокрита <i>Normal haematocrit levels</i>	Показания к трансфузии ЭСК по величине гематокрита или другим показателям <i>Indications for transfusion of RCCs by level of hematocrit, or other parameters</i>	
1	0,56	< 0,40	ИВЛ с фракцией кислорода > 40% или Жизнеугрожающие симптомы, связанные с анемией и/или гиповолемией Предполагается хирургическое вмешательство <i>Respiratory support with fraction of inspired oxygen &gt; 40% or Life-threatening symptoms associated with anemia and/or hypovolemia Scheduled surgical intervention</i>
< 15	0,50	< 0,35	
15–28	0,45	< 0,30	
> 28	0,40	< 0,25	

**Таблица 23.** Показания к переливанию ЭСК у детей старше 4 мес [IC]  
**Table 23.** Guidelines for red blood cell transfusions in children over 4 months [IC]

Показания Guidance	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation
<p><b>Анемия перед операцией и гематокрит &lt; 0,24</b>  <b>Потеря ≥ 25% ОЦК</b>  <b>Симптомы анемии с гематокритом &lt; 0,24</b>  <b>Химиотерапия и/или лучевая терапия с гематокритом &lt; 0,24</b>  <b>Кардиологическое или пульмонологическое заболевание с гематокритом &lt; 0,4</b>  <b>Серповидноклеточная анемия или другие наследственные анемии</b></p> <p><i>Perioperative anemia and hematocrit &lt; 0.24</i>  <i>Blood loss ≥ 25% blood volume</i>  <i>Anemia symptoms and hematocrit &lt; 0.24</i>  <i>Chemotherapy and/or radiotherapy with hematocrit &lt; 0.24</i>  <i>Cardiac or pulmonary disease with hematocrit &lt; 0.4</i>  <i>Sickle cell anemia or other hereditary anemia</i></p>	<p>IC</p>

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных с заболеваниями сердца

### Переливание эритроцитсодержащих компонентов кардиологическим больным без перенесенного хирургического вмешательства на сердце

Доставка кислорода прямо пропорциональна сердечному выбросу, концентрации гемоглобина и его насыщению кислородом. Поэтому основной целью переливания ЭСК кардиологическим больным со сниженной производительностью сердца и анемией является поддержание оптимального транспорта кислорода и энергетического метаболизма клеток, удовлетворительные показатели которых демонстрируются значениями экстракции кислорода менее 50%, парциального давления кислорода в центральной венозной крови ( $p_{cv}O_2$ ) более 32 мм рт. ст., насыщения гемоглобина кислородом в центральной венозной крови ( $Sat_{cv}O_2$ ) более 60%, концентрацией лактата в артериальной крови менее 2,5 ммоль/л.

Ни в одном из представленных метаанализов, сопоставляющих результаты применения рестриктивной и либеральной тактик трансфузий у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе у реанимационных больных, не выявлено различий в риске 30-дневной смертности [1]: отношение рисков (ОР) = 0,96, доверительный интервал (ДИ) 0,58–1,59,  $p = 0,87$ ; или ОР = 0,86, ДИ 0,7–1,05,  $p = 0,13$  [2], как у стабильных (ОР = 1,13, ДИ 0,88–1,46,  $p = 0,34$ ) [2], так и у реанимационных больных (ОР = 0,86, ДИ 0,73–1,01,  $p = 0,06$ ) [2], а также риска возникновения отека легких (ОР = 0,63, ДИ 0,22–1,81,  $p = 0,39$ ) [1, 3].

В отношении развития острых коронарных событий данные противоречивы. Результаты одного метаанализа указывают на увеличение риска их возникновения при рестриктивной тактике (ОР = 1,78, ДИ 1,18–2,7,  $p = 0,01$ ) [1]. Однако другой метаанализ при анализе исследований с низким риском смещения не выявил различий по риску развития острых коронарных событий при использовании разных трансфузионных стратегий (ОР = 1,28, ДИ 0,66–2,49,  $p = 0,46$ ) [4].

Carson et al. [5] отмечено, что применение рестриктивной тактики у больных с острым коронарным синдромом характеризуется суммарным увеличением летальности, частоты инфаркта миокарда и экстренной реваскуляризации миокарда в течение 30 дней (отношение шансов (ОШ) = 2,86, 95% ДИ 1,01–8,12,  $p = 0,049$ ), но после корректировки результатов с учетом возраста больных данные различия исчезали (ОШ = 2,65, 95% ДИ 0,9–7,78,  $p = 0,076$ ).

Метаанализ Ripolles Melchor et al. [2], включавший два исследования определения трансфузионных триггеров у больных с острым коронарным синдромом, показал тенденцию к уменьшению риска летальности при либеральной тактике (ОР = 3,85, ДИ 0,82–18,0,  $p = 0,09$ ).

В рассматриваемых клинических исследованиях использовались разные триггеры для рестриктивной тактики — концентрация гемоглобина 70 или 80 г/л. При определении показаний к трансфузиям ЭСК рекомендуется отдавать предпочтение физиологическим и/или клиническим триггерам. В отличие от концентрации гемоглобина, физиологические триг-

**Таблица 24.** Рекомендации по переливанию ЭСК кардиологическим больным без перенесенного хирургического вмешательства на сердце  
**Table 24.** Guidelines for red blood cell transfusions for cardiac patients without heart surgery

Рекомендация Guidance	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation
Кардиологическому больному в стабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце <b>НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> переливание ЭСК при концентрации гемоглобина более 90 г/л <i>Transfusion is NOT RECOMMENDED for a patient with a heart disease in a stable condition without cardiac surgery while the hemoglobin concentration is above 90 g/L</i>	III A
Кардиологическому больному в стабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце <b>РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л <i>Transfusion is RECOMMENDED for a patient with a heart disease in a stable condition without cardiac surgery to transfuse the red blood cells while the hemoglobin concentration is below 70 g/L</i>	IA
Кардиологическому больному в стабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце при наличии физиологических триггеров <b>ВОЗМОЖНО</b> переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient with a heart disease in a stable condition without cardiac surgery while the hemoglobin concentration is less than 80 g/L if physiological triggers are present</i>	IIB
Кардиологическому больному в нестабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце <b>ВОЗМОЖНО</b> переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient with a heart disease in an unstable condition without cardiac surgery while the hemoglobin concentration is below 100 g/L</i>	IIC
Больному с острым коронарным синдромом <b>РЕКОМЕНДУЕТСЯ</b> переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л <i>Transfusion is RECOMMENDED for a patient with acute coronary syndrome if hemoglobin concentration is less than 100 g/L</i>	IA

геры трансфузий (увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, снижение  $p_{cv}O_2$  менее чем до 32 мм рт. ст., снижение  $Sat_{cv}O_2$  менее чем до 60%, увеличение концентрации лактата в артериальной крови более чем до 2,5 ммоль/л) объективно отражают баланс между фактическим потреблением кислорода и его доставкой [6–9]. Расширение показаний к трансфузиям ЭСК у больных с физиологическими триггерами производится исходя из положения о большей диссоциации кислорода из гемоглобина в аллогенных эритроцитах при наличии тканевой гипоксии [10]. Физиологические триггеры трансфузий следует отличать от повреждения органов-мишеней, к каковому относится ишемия миокарда. Наличие повреждения органов-мишеней (кардиогенный шок, синдром малого сердечного выброса, кардиогенный отек легких и т. д.) позволяет рассматривать состояние больного как нестабильное и служит поводом к повышению порогового значения концентрации гемоглобина для проведения трансфузий ЭСК (табл. 24). Отказ от трансфузий ЭСК не означает прекращения этиологического и патогенетического лечения анемии, ассоциированной с недостаточностью кровообращения.

## References

- Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351.
- Ripolles Melchor J, Casans Frances R, Espinosa A, Martinez Hurtado E, Navarro Perez R, Abad Gurumeta A et al.; EAR Group Anesthesia Evidence Review. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Minerva Anestesiologica*. 2016;82:582–98.
- Docherty AB, Walsh TS. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease. *Crit Care*. 2017;21:61.
- Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354.
- Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;165:964–1.
- Kocsi S, Demeter G, Fogas J, Erces D, Kaszaki J, Molnar Z. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:291–7.

7. Kocsi S, Tanczos K, Molnar Z. ScvO<sub>2</sub> as an alternative transfusion trigger / In: Juffermans N, Walsh T (eds). Transfusion in the intensive care unit. Springer. Cham. 2015.

8. Nemeth M, Tanczos K, Demeter G, Erces D, Kaszaki J, Mikor A et al. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58:611–9.

9. Nasser B, Tageldein M, Al Mesned A, Kabbani M. Effects of blood transfusion on oxygen extraction ratio and central venous saturation in children after cardiac surgery. Ann Saudi Med. 2017;37:31–7.

10. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. Crit Care. 2009;13 Suppl 5:S11.

**Переливание эритроцитсодержащих компонентов кардиохирургическим больным**

Дооперационная анемия и трансфузии ЭСК независимо друг от друга ухудшают прогноз при лечении кардиохирургических больных. Необходимыми являются дооперационная подготовка больного, верификация причин анемии, ее патогенетическое лечение, а также применение кровосберегающих технологий,

что сопровождается уменьшением объемов переливаний ЭСК. Сравнение рестриктивной и либеральной тактик применения ЭСК не выявило преимуществ ни одной из них в послеоперационном периоде. Novagui-mian et al. [1] не выявили различий как в риске ранней летальности (ОР = 1,39, ДИ 0,48–33,3, *p* = 0,09), так и в риске развития повреждений органов вследствие нарушения доставки кислорода при использовании разных триггеров трансфузий ЭСК (ОР = 1,09, ДИ 0,97–1,22, *p* = 0,15). После внесения Liumbruno et al. [2] поправок в метаанализ Fominskiy et al. [3] различия по риску летальности также отсутствовали (ОР = 0,83, ДИ 0,69–1,0, *p* = 0,217). Однако при отсутствии различий в летальности отмечено увеличение частоты кардиогенного шока у пожилых больных при применении рестриктивной тактики трансфузий ЭСК [4].

Показания к переливанию ЭСК могут быть расширены при наличии физиологических триггеров трансфузий (увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, снижение *p*<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> менее чем до 32 мм рт. ст., снижение Sat<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> менее чем до 60%, увеличение концентрации лактата в артериальной крови более чем до

**Таблица 25.** Рекомендации по переливанию ЭСК кардиохирургическим больным

**Table 25.** Guidelines for red blood cell transfusions for cardiac surgery patients

Рекомендация Guidance	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation
<b>Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения при отсутствии нарушений гемодинамики НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина более 90 г/л</b> <i>Transfusion is NOT RECOMMENDED for a patient after heart and aorta surgery with cardiopulmonary bypass in the absence of hemodynamic disorders if hemoglobin concentration is more than 90 g/L</i>	IIIA
<b>Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения при отсутствии нарушений гемодинамики и физиологических триггеров трансфузий РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л</b> <i>Transfusion is RECOMMENDED for a patient after heart and aorta surgery with cardiopulmonary bypass in the absence of hemodynamic disorders and physiological triggers if hemoglobin concentration is less than 70 g/L</i>	IA
<b>Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения при наличии физиологических триггеров трансфузий ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л</b> <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient after heart and aorta surgery with cardiopulmonary bypass in the presence of physiological triggers if hemoglobin concentration is less than 80 g/L</i>	IIB
<b>Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте при гемодинамической нестабильности ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л</b> <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient after heart and aorta surgery with unstable hemodynamic if hemoglobin concentration is less than 100 g/L</i>	IIC
<b>Во время искусственного кровообращения, а также больным, находящимся на системах экстракорпорального обхода сердца (ЭКМО, искусственный желудочек сердца), РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л</b> <i>During cardiopulmonary bypass or extracorporeal cardiac bypass (ECMO, artificial ventricle of the heart) it is RECOMMENDED to transfuse red blood cells at a concentration of hemoglobin less than 70 g/L</i>	IIC

2,5 ммоль/л) и для больных с нестабильной гемодинамикой (кардиогенный шок, синдром малого сердечного выброса, кардиогенный отек легких и т. д.), а также для больных с послеоперационным ишемическим повреждением органов-мишеней, прежде всего миокарда (неадекватная защита миокарда, повреждение коронарных артерий, неполная реваскуляризация миокарда и т. д.). У этих категорий больных требуется проведение дополнительных исследований для определения порогового значения концентрации гемоглобина или других триггеров трансфузий ЭСК. Значения физиологических триггеров должны рассматриваться вне продолжающегося кровотечения, в условиях нормоволемии и при максимально оптимизированных показателях гемодинамики. Данные рекомендации не распространяются на случаи массивной кровопотери.

Рекомендации по переливанию ЭСК кардиохирургическим больным представлены в табл. 25.

## References

1. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus liberal transfusion strategy in the perioperative and acute care settings: a context-specific systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2016;125:46–61.
2. Liembruno GM, Vaglio S, Biancofiore G, Marano G, Mengoli C, Franchini M. Transfusion thresholds and beyond. *Blood Transfus*. 2016;4:123–5.
3. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglio AM, Karaskov A, Galas FR et al. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth*. 2015;115:511–9.
4. Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT, de Almeida JP, Franco RA, Lee Park C et al. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:1314–20.

## Переливание эритроцитсодержащих компонентов больным с врожденными пороками сердца

Кратность и объем переливаний ЭСК является фактором, негативно влияющим на продолжительность искусственной вентиляции легких, время пребывания в отделении интенсивной терапии детей после коррекции врожденных пороков сердца [1]. В ретроспективном исследовании Khan et al. [2] трансфузии ЭСК, а не дооперационная анемия определяли тяжесть послеоперационного периода у больных с открытым атриовентрикулярным каналом.

При сравнении длительности госпитализации больных в возрасте от 3 до 30,4 месяца после коррекции нецианотических врожденных пороков сердца в рандомизированном одноцентровом исследовании показано преимущество рестриктивной (триггер — концентрация гемоглобина менее 80 г/л) перед либеральной (триггер — концентрация гемоглобина менее 108 г/л) тактикой [3].

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном на популяции больных в возрасте от 1 до 914 дней, в группе рестриктивной тактики в качестве триггера для переливания ЭСК использовали концентрацию гемоглобина 70 г/л после выполнения анатомической коррекции порока сердца и 90 г/л — после паллиативных вмешательств. В группе либеральной тактики ориентировались на концентрацию гемоглобина 95 г/л после анатомической коррекции и 120 г/л — после паллиативных процедур. Исследование не выявило различий в результатах при использовании рестриктивной или либеральной тактики. Более того, группы на протяжении 10 дней наблюдения не отличались по концентрации лактата и артериальной разнице по кислороду [4].

У детей с единственным желудочком и шунтзависимым легочным кровотоком не отмечено зависимости результатов лечения от более высокой концентрации гемоглобина или большего объема трансфузий [5].

Сопоставление рестриктивной (триггер — концентрация гемоглобина менее 90 г/л) и либеральной (триггер — концентрация гемоглобина менее 130 г/л) тактик трансфузий ЭСК у больных с единственным желудочком после гемодинамической коррекции порока в рандомизированном контролируемом исследовании не выявило клинических преимуществ ни одной из них [6].

У новорожденных с синдромом гипоплазии левого сердца после операции Норвуда большие гематокрит и объем трансфузий не способствовали улучшению результатов лечения [7]. Напротив, более высокий надир гемоглобина на 2–5-е сутки после операции являлся фактором риска ранней летальности, а число трансфузий ЭСК в тот же временной период — фактором риска продолжительности ИВЛ [8]. У новорожденных с шунтзависимой гемодинамикой послеоперационные переливания ЭСК (более 6 мл/кг) связаны с увеличением летальности [9].

Учитывая особенности гемодинамики и частое наличие у больных с врожденными пороками сердца веноартериального шунта, ранее указанные физиологические триггеры (увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, снижение  $p_{cv}O_2$  менее чем до 32 мм рт. ст., снижение  $Sat_{cv}O_2$  менее чем до 60%) могут быть дополнены целевой концентрацией оксигемоглобина ( $O_2Hb$ ) (более 80 г/л). Концентрацию оксигемоглобина определяют по формуле:

$$O_2Hb = \frac{Hb \times Sat_aO_2}{100}$$

Рекомендации по переливанию ЭСК больным с врожденными пороками сердца представлены в табл. 26.

Данная формула справедлива при незначительных концентрациях дисгемоглобинов.

## References

1. Redlin M, Kukucka M, Boettcher W., Schoenfeld H, Huebler M, Kuppe H et al. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric

**Таблица 26.** Рекомендации по переливанию ЭСК больным с врожденными пороками сердца  
**Table 26.** Guidelines for red blood cell transfusions for patients with congenital heart defects

Рекомендация <i>Guidance</i>	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций <i>Level of evidence, grade of recommendation</i>
<p><b>Больным с нецианотическими врожденными пороками сердца старше 28 дней в стабильном состоянии без перенесенной в настоящее время коррекции порока РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л</b>  <i>Patients with non-cyanotic congenital heart disease older than 28 days without defect correction in a stable state are RECOMMENDED to receive red blood cell transfusion if hemoglobin concentration is less than 70 g/L</i></p>	<p>IB</p>
<p><b>Больным с нецианотическими врожденными пороками сердца старше 28 дней в нестабильном состоянии без перенесенной в настоящее время коррекции порока, нуждающимся в ИВЛ, инотропных препаратах при наличии физиологических триггеров ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л</b>  <i>Patients with non-cyanotic congenital heart disease older than 28 days without defect correction in unstable state, requiring mechanical ventilation and inotropic drugs, in the presence of physiological triggers MAY be transfused with red blood cells if hemoglobin concentration is less than 80 g/L</i></p>	<p>IIC</p>
<p><b>Больным старше 28 дней в стабильном состоянии после анатомической коррекции порока сердца РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л</b>  <i>For a patients older than 28 days in a stable condition after anatomical correction of the heart defect transfusions are RECOMMENDED if hemoglobin concentration is less than 70 g/L</i></p>	<p>IA</p>
<p><b>Больным старше 28 дней с нестабильным состоянием после анатомической коррекции порока сердца при наличии физиологических триггеров ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л</b>  <i>Patients older than 28 days after anatomical correction of the heart defect in unstable state in the presence of physiological triggers MAY be transfused if hemoglobin concentration is less than 80 g/L</i></p>	<p>IIB</p>
<p><b>Больным с цианотическими врожденными пороками сердца старше 28 дней без перенесенной в настоящее время коррекции порока РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 90 г/л</b>  <i>Patients with cyanotic congenital heart defects without anatomical correction older than 28 days are RECOMMENDED to be transfused if hemoglobin concentration is less than 90 g/L</i></p>	<p>IC</p>
<p><b>Больным старше 28 дней после паллиативной/гемодинамической коррекции порока сердца с шунтзависимой легочной гемодинамикой РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 90 г/л</b>  <i>Patients older than 28 days after palliative (hemodynamic) correction of the heart defect with shunt-dependent pulmonary hemodynamics is RECOMMENDED to be transfused if a hemoglobin concentration is less than 90 g/L</i></p>	<p>IA</p>
<p><b>Нестабильному больному с цианотическим врожденным пороком сердца либо после паллиативной/гемодинамической коррекции порока с шунтзависимой легочной гемодинамикой при наличии физиологических триггеров, указывающих на увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л</b>  <i>Unstable patient with cyanotic congenital heart disease or after palliative (hemodynamic) correction with shunt-dependent pulmonary hemodynamics in the presence of physiological triggers, indicating an increase in oxygen extraction of more than 50%, MAY be transfused if hemoglobin concentration is less than 100 g/L</i></p>	<p>IIC</p>
<p><b>Больным младше 28 дней после операции Норвуда при наличии физиологических триггеров, указывающих на увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 120 г/л</b>  <i>For patients younger than 28 days after Norwood procedure in the presence of physiological triggers, demonstrating an increase in oxygen extraction more than 50%, it is RECOMMENDED to be transfused if hemoglobin concentration is less than 120 g/L</i></p>	<p>IIB</p>

- cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:537–42.
2. Khan Z, Natarajan G, Sallaam S, Bondarenko I, Walters HL, Delius R et al. Association between anemia and packed cell transfusion and outcomes of ventricular septal defect and atrioventricular canal repair in children. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:471–8.
3. De Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:2011–9.
4. Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, Henrichs KF, Wang H, Powers KS et al. Outcomes using a conservative versus liberal red blood cell transfusion strategy in infants requiring cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:206–14.
5. Dasgupta R, Parsons A, McClelland S, Morgan E, Robertson MJ, Noel TR et al. Association of haematocrit and red blood cell transfusion with outcomes in infants with shunt-dependent pulmonary blood flow and univentricular physiology. *Blood Transfus.* 2015;13:417–22.
6. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, Powers KS, Eaton M, Lerner NB. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:39–45.
7. Gupta P, King C, Benjamin L, Goodhart T, Robertson MJ, Gossett JM et al. Association of hematocrit and red blood cell transfusion with outcomes in infants undergoing Norwood operation. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:1212–8.
8. Blackwood J, Joffe AR, Robertson CM, Dinu IA, Alton G, Penner K et al. Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up Group. Association of hemoglobin and transfusion with outcome after operations for hypoplastic left heart. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1378–84.
9. Anderson BR, Blancha VL, Duchon JM, Chai PJ, Kalfa D, Bacha EA et al. The effects of postoperative hematocrit on shunt occlusion for neonates undergoing single ventricle palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:947–55.

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у нейрохирургических больных

### Введение

При необходимости трансфузий нейрохирургическим больным рекомендуется переливать эритроцитную взвесь, при сенсибилизации к белкам плазмы — отмытые ЭСК, при аллоиммунизации необходимо осуществлять индивидуальный подбор пары «донор—реципиент».

Строгих рекомендаций относительно концентрации гемоглобина, при которой следует начинать трансфузию ЭСС у нейрохирургических больных, нет. Всех нейрохирургических больных условно разделяют на две группы: плановых и экстренных, в каждой группе выделяют подгруппы больных с вероятным риском развития вторичного ишемического повреждения вследствие отека вещества головного мозга, внутричерепной гипертензии, затруднения мозгового крово-

тока вследствие развития вазоспазма и гипоперфузии головного мозга.

### Показания к трансфузии ЭСК у нейрохирургических больных

Среди нейрохирургических больных при плановых оперативных вмешательствах к группе высокого риска вторичного повреждения головного мозга относят больных с осложненным послеоперационным течением.

**Рекомендация 1.** При плановых нейрохирургических вмешательствах вопрос о проведении трансфузии ЭСК может возникнуть в результате острой массивной кровопотери во время операции или в раннем послеоперационном периоде. В этих случаях трансфузию ЭСК выполняют при снижении концентрации гемоглобина крови до менее 80 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

**Рекомендация 2.** Рекомендуемый порог концентрации гемоглобина для трансфузии ЭСК у плановых нейрохирургических больных с неосложненным течением в послеоперационном периоде составляет 80 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

**Рекомендация 3.** При осложненном течении раннего послеоперационного периода у плановых нейрохирургических больных рекомендуемый порог концентрации гемоглобина для трансфузии ЭСК составляет 90 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

Осложненным течением раннего послеоперационного периода у плановых нейрохирургических больных считаются:

1. Необходимость в проведении продленной ИВЛ.
2. Развитие артериальной гипотензии, требующей использования катехоламинов.
3. Нарастание неврологической симптоматики (парезы, параличи, фокальный неврологический дефицит).
4. Снижение уровня бодрствования по сравнению с исходным уровнем (снижение по шкале комы Глазго на 2 балла и более).
5. Патологические изменения по данным компьютерной томографии (признаки внутричерепной гипертензии, отека вещества головного мозга, дислокации, наличие масс-эффекта).

Среди экстренных нейрохирургических больных выделяют группу с высоким риском развития вторичного церебрального повреждения, в основе которого лежат те же механизмы (отек, масс-эффект, дислокация, церебральная гипоперфузия, внутричерепная гипертензия, вазоспазм церебральных сосудов, артериальная гипотензия и др.). К этой группе относят больных с острым церебральным повреждением: острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу, внутричерепными кровоизлияниями нетравматической этиологии, тяжелой черепно-мозговой трав-

мой с нарушением сознания по шкале комы Глазго 8 и менее баллов: больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм (тяжесть состояния по шкале Ханта—Хесса III—V степени) [1, -3].

**Рекомендация 4.** У экстренных нейрохирургических больных с высоким риском развития вторичного церебрального повреждения и при наличии признаков внутричерепной гипертензии по данным инвазивного мониторинга, компьютерной томографии, клинико-неврологической картине и/или при диагностике церебрального вазоспазма (отсроченной церебральной ишемии) концентрация гемоглобина должна быть не ниже 90 г/л. При концентрации гемоглобина крови ниже 90 г/л выполняется трансфузия ЭСК (для больных с субарахноидальными кровоизлияниями *уровень доказательности III, степень надежности рекомендации D* [4—8], для пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой *уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*) [9—11].

**Рекомендация 5.** При развитии внутричерепной гипертензии (внутричерепное давление выше 20 мм рт. ст.), устойчивой к консервативной терапии (гипнотики, наркотические препараты, гипервентиляция, гиперосмолярные растворы, наружное ликворное дренирование), которая сопровождается снижением церебрально-перфузионного давления до менее чем 60 мм рт. ст., снижением сатурации гемоглобина кислородом в луковице внутренней яремной вены ( $SvjO_2 < 55\%$ ) и/или напряжения кислорода в веществе головного мозга ( $PbrO_2 < 20$  мм рт. ст.), трансфузию ЭСК рекомендуется проводить при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

**Рекомендация 6.** При развитии церебрального вазоспазма (отсроченной церебральной ишемии) у больных с субарахноидальным кровоизлиянием и тяжестью состояния по шкале Ханта—Хесса III—V степеней, устойчивого к проводимой консервативной терапии (повышение церебрально-перфузионного давления (ЦПД) до более чем 70 мм рт. ст. или систолического артериального давления до более чем 100—110 мм рт. ст.), трансфузию ЭСК рекомендуется выполнять при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

Решение о трансфузии ЭСК принимается консилиумом из четырех врачей (анестезиолог-реаниматолог; нейрохирург; невропатолог; трансфузиолог) на основании комплекса данных нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с возможными режимами перфузии и ангиографии), клинико-неврологической картины, инструментального обследования (транскраниальная доплерография), данных мультимодального нейромониторинга (внутричерепное давление, ЦПД,  $SvjO_2$ ,  $PbrO_2$ ).

Критерии церебрального вазоспазма [1]:

1. Уменьшение диаметра сосудов при сравнении с исходным диаметром по данным церебральной субтракционной ангиографии.
2. Повышение средней линейной скорости кровотока в передней или средней мозговых артериях до  $> 200$  см/сек, индекс Линденгарда больше 3 или повышение линейной скорости кровотока до  $> 50$  см /сек в передней или средней мозговых артериях в течение 24 часов по данным транскраниальной доплерографии.

Критерии отсроченной церебральной ишемии [1]: развитие нового фокального дефицита или снижение показателя по шкале комы Глазго на 2 и более балла от исходного уровня (или увеличение на 2 и более балла по шкале NIHSS в течение 2 часов), которые связаны с церебральным вазоспазмом, по данным транскраниальной доплерографии и/или церебральной субтракционной ангиографии.

**Рекомендация 7.** Для больных с закрытой черепно-мозговой травмой нет показаний для трансфузии ЭСК при снижении концентрации гемоглобина до менее 100 г/л. Трансфузия ЭСК, ориентированная на концентрацию гемоглобина свыше 100 г/л, ассоциирована с высоким риском тромбоэмболических осложнений и вероятностью трансформации контузионных очагов вещества мозга (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*).

### Критерии эффективности трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у нейрохирургических больных

Поскольку большинство нейрохирургических больных, которым проводятся трансфузии ЭСК, находятся в бессознательном состоянии, клинические критерии эффективности трансфузии ЭСК практически не используются. Исключение составляют больные с субарахноидальными кровоизлияниями и тяжестью состояния по шкале Ханта—Хесса III степени при развитии клинических признаков вазоспазма, у которых в ответ на проводимую интенсивную терапию достигнут регресс неврологической симптоматики. В остальных случаях критерием эффективности трансфузии ЭСК являются данные нейромониторинга: стабилизация АД (систолическое артериальное давление больше 100—110 мм рт. ст.), повышение ЦПД до более чем 70 мм рт. ст., увеличение параметров церебральной оксигенации и метаболизма головного мозга (повышение  $SvjO_2$  до более чем 55%,  $PbrO_2$  до более чем 20 мм рт. ст., отношение лактат/пируват меньше 40).

### Возможные осложнения трансфузий ЭСК у нейрохирургических больных

Различают общие и церебральные осложнения. Общие осложнения не отличаются от осложнений, которые связаны с трансфузией ЭСК реципиентам с другими нозологиями. У нейрохирургических больных могут

возникнуть церебральные осложнения, ассоциированные с трансфузией ЭСК. Либеральная тактика трансфузий ЭСК (трансфузии ЭСК при снижении концентрации гемоглобина до менее 100 г/л) может ухудшать исходы при черепно-мозговой травме и провоцировать трансформацию первичных очагов ушиба мозгового вещества за счет локальных воспалительных реакций, дисфункции эндотелия сосудов и нарушения микроциркуляции в веществе мозга [9–14].

## References

1. Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711–37. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
2. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J3<sup>rd</sup>, Menon D, Shutter L, Vespa P et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15:211–40. doi:10.1007/s12028-011-9605-9
3. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24:S1–106.
4. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:10:CD002042.
5. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16:R54. doi:10.1186/cc11293
6. Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:1275–81. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527911
7. Kurtz P, Helbok R, Claassen J, Schmidt JM, Fernandez L, Stuart RM et al. The effect of packed red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24:118–21. doi:10.1007/s12028-015-0180-3
8. Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Derdeyn CP, Diringner MN. Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2012;116:648–56. doi:10.3171/2011.9.JNS11691
9. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:36–47. doi:10.1001/jama.2014.6490
10. Vedantam A, Yamal JM, Rubin ML, Robertson CS, Gopinath SP. Progressive hemorrhagic injury after severe traumatic brain injury: effect of hemoglobin transfusion thresholds. *J Neurosurg*. 2016;125:1229–34.
11. Yamal JM, Rubin ML, Benoit JS, Tilley BC, Gopinath S, Hannay HJ et al. Effect of hemoglobin transfusion threshold on cerebral hemodynamics and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2015;32:1239–45. doi:10.1089/neu.2014.3752
12. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993;269:3024–9.
13. Morisaki H, Sibbald WJ. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin*. 2004;20:213–23.
14. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg*. 1999;178:570–2.

## Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных с хронической болезнью почек

### Определение анемии у больных с хронической болезнью почек

Анемией у больных с хронической болезнью почек (ХБП) следует считать концентрацию гемоглобина крови [1]:

- < 115 г/л у взрослых женщин;
- < 135 г/л у взрослых мужчин;
- < 120 г/л у пожилых мужчин и женщин старше 70 лет.

При концентрации гемоглобина ниже указанных значений требуется проведение диагностических мероприятий для уточнения причин развития анемии. Анемия выявляется у 25% больных с ХБП на доазотемической стадии. При концентрации сывороточного креатинина более 450 мкмоль/л анемия выявляется у всех больных.

### Причины анемии у больных с хронической болезнью почек (диализная стадия)

Причинами анемии у больных с ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом, могут являться [1, 2]:

- недостаток выработки эндогенного эритропоэтина;
- уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения;
- дефицит железа;
- потеря крови во время процедур заместительной почечной терапии;
- ятрогенные эксфузии при диагностических манипуляциях;
- хронические кровопотери;
- гемолиз, инициированный в процессе процедур заместительной почечной терапии:

- прямой контакт крови с чужеродной поверхностью;
- перфузия крови;
- высокое давление крови в экстракорпоральном контуре;
- действие примесей в воде для гемодиализа или веществ, используемых для дезинфекции и декальцификации диализной аппаратуры;
- гипофосфатемия;
- гипоосмолярность;
- изменение обмена липидов мембраны эритроцитов и ускорение их разрушения.

Срок жизни нормальных эритроцитов составляет 100–120 суток, при уремии он сокращается до 80 су-

ток. Применение различных методов гемодиализа не позволяет нормализовать время полужизни эритроцитов, однако в сыворотке здоровых лиц продолжительность жизни эритроцитов больных с ХБП нормализуется, поскольку уменьшение времени полужизни обусловлено не дефектом эритроцитов, а их уремическим окружением. В развитии анемии у больных с ХБП имеют значение кровопотери, обусловленные как гемодиализом (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы), так и скрытыми кровопотерями в желудочно-кишечном тракте, которые могут быть вызваны уремическим гастритом, дефектом тромбоцитов, применением гепарина. Лечение гемодиализом, уменьшая содержание уремических токсинов в сыворотке, ингибиторов эритропоэза, положительно влияет на продукцию эритроцитов. Для уремии характерен как абсолютный, так и относительный дефицит эндогенного эритропоэтина. В физиологических условиях поддерживается обратная зависимость между содержанием гемоглобина и синтезом эндогенного эритропоэтина. На ранних стадиях ХБП почки сохраняют способность к синтезу и высвобождению эритропоэтина в ответ на анемию. Для поздних стадий ХБП характерна диссоциация между концентрацией гемоглобина крови и ренальной продукцией эритропоэтина вследствие нарушения взаимодействия интерстициальных фибробластов, капилляров и тубулярных клеток, необходимых для обеспечения нормального гемопоэза [1].

Основные причины развития анемии у больных ХБП — это недостаток выработки эндогенного эритропоэтина, уменьшение срока жизни эритроцитов. Нефрогенная анемия является гипорегенераторной, эритропоэтиндефицитной, с признаками гемолиза и дефицита железа.

### Целевые концентрации гемоглобина крови при лечении анемии у больных с хронической болезнью почек

Целью лечения анемии у больных с ХБП является повышение концентрации гемоглобина до 100–120 г/л. Это относится как к больным в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным, получающим лечение гемодиализом и перенесшим трансплантацию почки [1].

### Трансфузии ЭСК больным с хронической болезнью почек

Показания к трансфузии ЭСК как метода лечения почечной анемии больным ХБП в стабильном состоянии ограничены (рис. 1). Трансфузии ЭСК проводят при кровотечениях, резистентности к действию стимуляторов эритропоэза, противоопухолевом лечении, гемоглобинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии. Рандомизированных клинических исследований, оценивающих трансфузии ЭСК в качестве

первой линии лечения анемии у больных с ХБП, мало. Преобладают наблюдательные исследования.

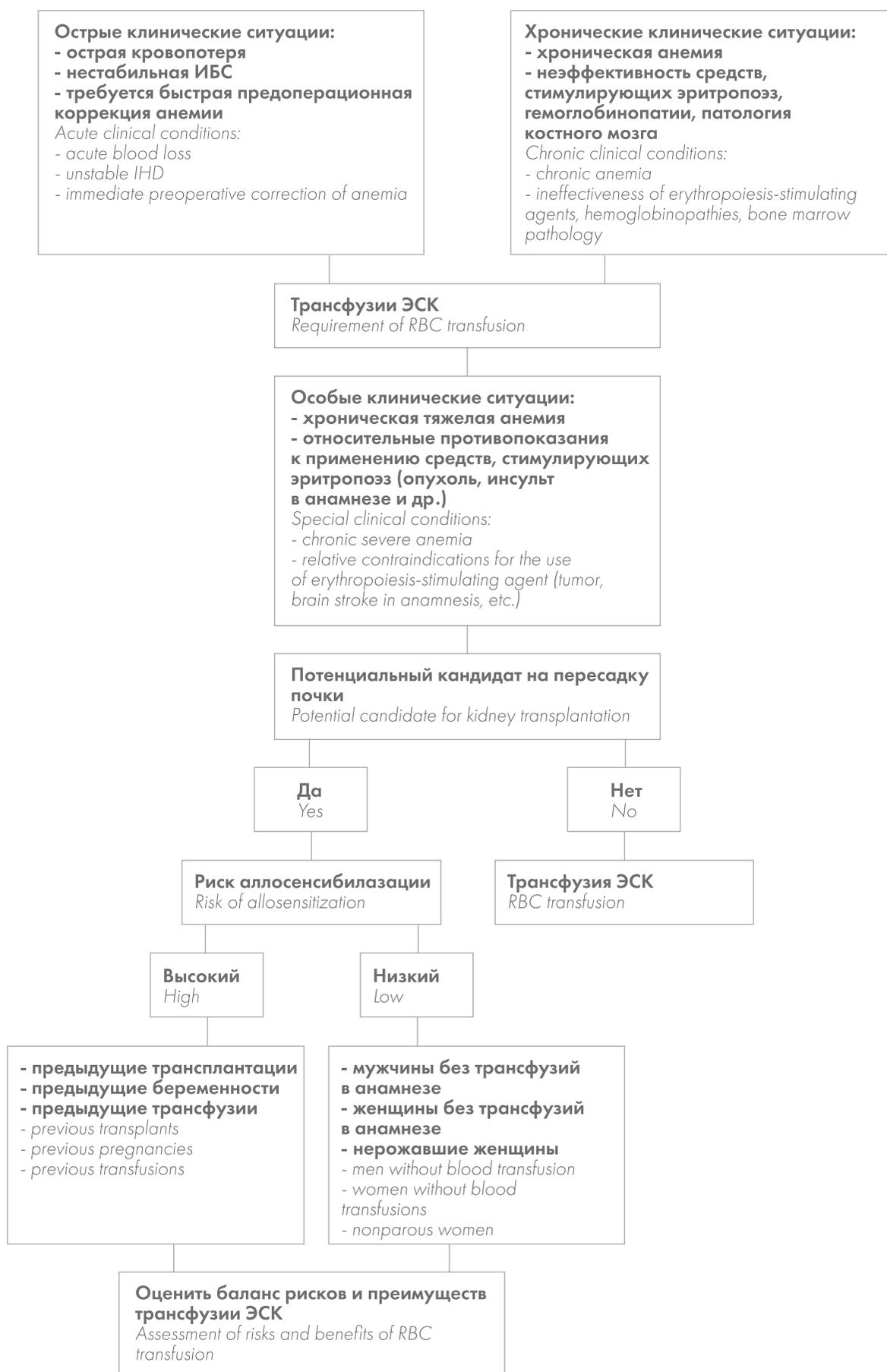
### Риски трансфузий эритроцитосодержащих компонентов у больных с хронической болезнью почек

Риски, связанные с трансфузией ЭСК, включают в себя гиперкалиемию, перегрузку жидкостью, токсичность цитрата (метаболический алкалоз и гипокальциемия), гипотермию, коагулопатию, иммунологически опосредованные трансфузионные реакции, включая связанное с трансфузией острое легочное повреждение и перегрузку железом, сенсбилизацию по системе HLA [3].

Больные с ХБП и анемией могут быть зависимы от переливаний ЭСК в течение длительного времени, что приводит к гемосидерозу. Около 200 мг железа вводится с каждой дозой эритроцитов, это железо освобождается из гемоглобина введенных эритроцитов и метаболизируется после распада клеток. Гемосидероз может приводить к повреждению органов, когда доза введенного железа приближается к 15–20 г, это количество содержится в 75–100 дозах эритроцитов. У больных с ХБП при проведении трансфузий ЭСК высок риск сенсбилизации по системе HLA. Больные с ХБП, получавшие трансфузии ЭСК, имели риск реакции на панели лимфоцитотоксического теста более 80%, что в 2,4 раза больше, чем у не получавших трансфузий ЭСК. Риск сенсбилизации уменьшается при применении антилейкоцитарных фильтров. Среднее время ожидания трансплантации почки у больных, получавших трансфузии ЭСК, было на 2 месяца дольше, чем у не получавших [4].

Более выраженная реакция на панелях лимфоцитотоксического теста ассоциируется с более длительным ожиданием совместимого органа, а в ряде случаев может сделать трансплантацию почки невозможной. Время ожидания почечного трансплантата у больных с ХБП, не сенсбилизированных по системе HLA, меньше, чем у больных, сенсбилизированных по системе HLA (соответственно, медиана 2,5 года при реакции 1–19% и 4,3 года при реакции 20–79%). Переливание ЭСК больным с ХБП ассоциируется с пятикратным увеличением риска смерти в период нахождения больных с ХБП в «листе ожидания» и с уменьшением шансов на трансплантацию почки в первые 5 лет на 11% [4]. Наличие предсуществующих HLA-антител у реципиентов почечного трансплантата связано с увеличенным риском ранней и поздней потери органа. Предсуществующие донорспецифические HLA-антитела, выявляемые моноантигенным методом, связаны с большей частотой опосредованных антителами отторжений и худшей выживаемостью трансплантата.

Рекомендации по переливанию ЭСК больным ХБП представлены в табл. 27.



**Рисунок 1.** Алгоритм использования трансфузии ЭСК у больных ХБП.  
**Figure 1.** Algorithm of red blood cell transfusion in patients with chronic kidney disease.

**Таблица 27.** Рекомендации по переливанию ЭСК больным ХБП  
**Table 27.** Guidelines for red blood cell transfusions for patients with chronic kidney disease

Рекомендация Guidance	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation
<p><b>Необходимо регулярно исследовать концентрацию гемоглобина крови у больных ХБП для скрининга анемии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ежегодно у больных с 3 стадией ХБП;</li> <li>- дважды в год у больных с 4–5 стадиями ХБП, которым не проводится гемодиализ [5]</li> </ul> <p><i>Haemoglobin concentrations should be routinely measured to screen for anaemia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- at least annually in patients with CKD G3;</li> <li>- at least twice a year in patients with CKD G4–5 not on dialysis [5]</li> </ul>	IIB
<p><b>ХБП должна рассматриваться как возможная причина анемии, если СКФ у больных менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Это наиболее вероятно при СКФ менее 30 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> (&lt;45 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> у больных с сахарным диабетом), если нет других установленных причин анемии (кровопотери, дефицита фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>) [5]</b></p> <p><i>CKD should be considered as a possible cause of anaemia when the glomerular filtration rate (GFR) is &lt; 60 ml/min /1.73 m<sup>2</sup>. It is more likely to be the cause if the GFR is &lt; 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (&lt; 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in patients with diabetes) and no other cause, e.g. blood loss, folic acid or vitamin B<sub>12</sub> deficiency, is identified [5]</i></p>	IIB
<p><b>Целевая концентрация гемоглобина для всех больных с ХБП рекомендована в диапазоне 100–120 г/л. Приближаться к верхней границе концентрации гемоглобина крови рекомендуется больным:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- из группы низкого риска (молодые, без выраженной сердечно-сосудистой патологии);</li> <li>- с ишемической болезнью сердца, у которых снижение концентрации гемоглобина приводит к усугублению симптомов ишемии;</li> <li>- которые при более высоких значениях концентрации гемоглобина крови отмечают улучшение качества жизни [1]</li> </ul> <p><i>Target haemoglobin concentrations for all CKD patients is recommended in the ranges 100–120 g/l. High level of this ranges is recommended:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- for low grade risk patients (young, without cardiovascular pathology);</li> <li>- for patients with coronary artery disease;</li> <li>- who are likely to benefit from high Hb concentration in terms of quality of life [1]</li> </ul>	IVC
<p><b>Рекомендуется избегать трансфузии ЭСК у больных ХБП, чтобы минимизировать у них риск осложнений, обусловленных трансфузиями [5, 6]</b></p> <p><i>We recommend avoiding red cell transfusions in patients with CKD to minimize transfusion-associated risks [5, 6]</i></p>	IB
<p><b>Трансфузии ЭСК больным с ХБП при анемии рекомендованы при снижении концентрации гемоглобина &lt; 70 г/л:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- при проведении или после хирургических вмешательств;</li> <li>- при наличии симптомов, обусловленных анемией;</li> <li>- при резистентности к терапии или высоком риске терапии средствами, стимулирующими эритропоэз</li> </ul> <p><i>In anaemic CKD patients RBC transfusions are recommended if hemoglobin concentration &lt; 70 g/l:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- perioperative hemoglobin correction is required;</li> <li>- there are anemia symptoms;</li> <li>- there is erythropoietin hyporesponsiveness or the risk of adverse events related to erythropoietin therapy</li> </ul>	IIC
<p><b>Решение о трансфузии ЭСК у больных с ХБП и неострой анемией не должно основываться только на концентрации гемоглобина, но должно также учитывать симптомы, вызванные анемией [5]</b></p> <p><i>The decision to transfuse a CKD patient with nonacute anemia should not be based on any arbitrary Hb threshold, but should be determined by the occurrence of symptoms caused by anemia [5]</i></p>	IIC
<p><b>В связи с опасностью водно-электролитных нарушений трансфузии ЭСК больным с ХБП целесообразно проводить во время процедуры заместительной почечной терапии</b></p> <p><i>In CKD patients red cell transfusions should be performed during renal replacement therapy to avoid volume overload and electrolyte disturbances</i></p>	IVC

**Таблица 27 (окончание).** Рекомендации по переливанию ЭСК больным ХБП  
**Table 27 (ending).** Guidelines for red blood cell transfusions for patients with chronic kidney disease

Рекомендация Guidance	Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation
<p><b>Трансфузии ЭСК больным с ХБП рассматриваются в качестве метода лечения хронической анемии лишь при неэффективности терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при гемоглобинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии костного мозга, противоопухолевом лечении [1]</b>  <i>Red cell transfusions should be considered as method of choice for the treatment of chronic anemia in CKD patients only if ESA therapy is ineffective (e. g., hemoglobinopathies, bone marrow failure, partial red cell aplasia, antitumor therapy etc.) [1]</i></p>	IVC
<p><b>У больных с ХБП, которым планируется проведение трансплантации почки, рекомендуется избегать трансфузии ЭСК для минимизации риска аллосенсибилизации [5, 6]</b>  <i>We recommend avoiding red cell transfusions in patients eligible for kidney transplantation to minimize the risk of allosensitization [5, 6]</i></p>	IA

## Литература

1. Шило ВЮ, Добронравов ВА, Земченков АЮ, Гуревич КЯ, Лысенко ЛВ, Ермоленко ВМ и др. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2016;18:19–34.  
 Остальные источники см. в References.

## References

1. Shilo VYu, Zemchenkov AYu, Gurevich KYa, Dobronravov VA, Lysenko LV, Ermolenko VM et al. Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and dialysis*. 2016;18:19–34.  
 2. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631–4. doi: 10.1681/ASN.201111078  
 3. Hauber B, Caloyer J, Posner J, Brommage D, Tzivelekis S, Pollock A. Hemodialysis patients preferences for the management of anemia. *BMC Nephrol*. 2017;18:253. doi: 10.1186/s12882-017-0664-9  
 4. Obrador GT, Macdougall IC. Effect of red cell transfusions on future kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:852–60. doi: 10.2215/CJN.00020112  
 5. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 2017;18:345. doi: 10.1186/s12882-017-0688-1  
 6. Drueke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int*. 2012;82:952–60. doi: 10.1038/ki.2012.270

## Клиническое использование ЭСК у больных с сепсисом и септическим шоком

### Введение

Переливание ЭСК больным с сепсисом и в критических состояниях изучено в ряде крупных исследований — ABC [1], CRIT [2], TRICC [3], TRISS [4]. Ни в одном из них не удалось показать благоприятный эф-

фект трансфузии ЭСК при поддержании концентрации гемоглобина крови выше 70 г/л.

Тактика трансфузионной терапии в Европе была изучена в многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) [1], включавшем 3534 больных из 146 стран Западной Европы. Показано, что 36,67% больных, поступивших в отделения реанимации, имели концентрацию гемоглобина ниже 100 г/л. Трансфузии ЭСК были выполнены у 37% больных. В целом по группе перед трансфузией ЭСК концентрация гемоглобина была 84 г/л, при острых кровотечениях — 85 г/л, при ИБС — 82 г/л. Большая частота трансфузий ЭСК ассоциировалась с более длительным пребыванием в отделении реанимации: те, кому переливали ЭСК, находились в отделении реанимации в среднем 7,2 дня, а те, кому не переливали, — 2,6 дня ( $p < 0,01$ ), с большей органной дисфункцией по шкале SOFA, а также с большей смертностью: у тех, кому переливали ЭСК, — 29%, у тех, кому не переливали, — 14,9% ( $p < 0,01$ ) [1].

В исследовании CRIT [2] трансфузии ЭСК были изучены у 4892 больных в критических состояниях в 284 отделениях реанимации и интенсивной терапии 213 стационаров США. Средняя концентрация гемоглобина у больных была 110 г/л. За время пребывания в реанимационном отделении концентрация гемоглобина снижалась. Трансфузии ЭСК получили 90% больных с концентрацией гемоглобина ниже 90 г/л. У больных с концентрацией гемоглобина  $\leq 80$  г/л чаще наблюдались нестабильная гемодинамика, сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, в то время как у больных с концентрацией гемоглобина  $\geq 120$  г/л чаще встречались респираторные и сердечно-сосудистые проблемы. Мультивариантный анализ показал, что большее количество перелитых доз ЭСК ассоциировалось с более длительным пребыванием в отделении реанимации и в

стационаре. С большей смертностью ассоциировались концентрация гемоглобина ниже 90 г/л, переливание ЭСК со сроком хранения более 2 недель. Переливание ЭСК ассоциировалось со значимым увеличением риска смерти (скорректированный коэффициент смертности 1,65; 95% ДИ 1,35—2,03;  $p < 0,001$ ) [2].

В проспективном исследовании TRICC [3] изучена потребность в переливании ЭСК за 6-месячный период у 176 больных в критических состояниях. Переливание ЭСК понадобилось 52% больных. Средняя концентрация гемоглобина до трансфузии была 7,8 (от 7,4 до 8,4) г/л. В целом потребность в ЭСК за время пребывания в реанимационном отделении составила 0,47 доз/сут [3].

В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании TRISS [4] 998 больных с септическим шоком были рандомизированы в зависимости от порога для трансфузии ЭСК, определяемого по концентрации гемоглобина, — 70 г/л (502 больных) и 90 г/л (496 больных). В группе с низким порогом было выполнено 1545 трансфузий ЭСК, в группе с высоким порогом — 3088 трансфузий. Спустя 90 дней после рандомизации смертность в группе с низким порогом составила 43%, с высоким порогом — 45%. Не было различий между группами в частоте ишемических атак, в проценте дней, когда больные не нуждались в вазопрессорах, ИВЛ, заместительной почечной терапии [4].

### Рекомендации по клиническому применению ЭСК у больных с сепсисом и септическим шоком

**Рекомендация 1.** У больных с сепсисом в отсутствие ишемии миокарда, ишемической болезни сердца, выраженной гипоксемии и острой кровопотери трансфузия ЭСК осуществляется при концентрации гемоглобина крови ниже 70 г/л, целевая концентрация гемоглобина крови 79—90 г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*).

**Рекомендация 2.** Хотя оптимальная концентрация гемоглобина крови у больных с сепсисом не установлена, концентрация гемоглобина 70—90 г/л не приводит к большей смертности, чем концентрация 100—120 г/л [1]. Нет значимых различий в 30-дневной смертности у больных с сепсисом и септическим шоком при указанных выше концентрациях гемоглобина (22,8 и 29,7% соответственно;  $p = 0,36$ ) [1, 3]. Переливание ЭСК у септических больных повышает доставку кислорода, но при этом не повышается его потребление [5—8].

### References

1. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA. 2002;288: 1499—507.
2. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham EM et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill — current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004;32:39—52.

3. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999;340:409—417.
4. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med. 2014;371:1381—91. doi: 10.1056/NEJMoa1406617
5. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA. 1993;269:3024—9.
6. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. Crit Care Med. 1993;21:1312—8.
7. Fernandes CJ Jr., Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. Crit Care. 2001;5:362—7.
8. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580—637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af

### Сведения об авторах

**Аксельрод Борис Альбертович** (Boris Akselrod), д. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации II, врач анестезиолог-реаниматолог высшей аттестационной категории, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

**Балашова Екатерина Николаевна** (Ekaterina Balashova), к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, педиатр отделения реанимации и интенсивной терапии имени профессора А. Г. Антонова, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

**Баутин Андрей Евгеньевич** (Andrey Bautin), д. м. н., заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, доцент, врач высшей категории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

**Баховадиев Бурхонидин Баховадиевич** (Burkxonidin Bakhovadinov), д. м. н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

**Бирюкова Людмила Семеновна** (Lyudmila Biryukova), заведующая отделением гемодиализа и полиорганной патологии, врач-нефролог, профессор, ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России»

**Буланов Андрей Юльевич** (Andrey Bulanov), д. м. н., руководитель консультативной трансфузиологической бригады, профессор, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»

**Быстрых Оксана Анатольевна** (Oksana Bystrykh), к. м. н., заведующая отделением трансфузионной иммунологии и заготовки компонентов крови, врач-трансфузиолог, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

**Виноградова Мария Алексеевна** (Maria Vinogradova), к. м. н., заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

**Галстян Геннадий Мартинович** (Gennadii Galstyan), д. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Гапонова Татьяна Владимировна** (Tatiana Gaponova), к. м. н., заместитель генерального директора по трансфузиологии, заведующая отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования, главный внештатный специалист-трансфузиолог Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Головкина Лариса Леонидовна** (Larisa Golovkina), д. м. н., заведующая лабораторией трансфузиологической иммуногематологии, врач-иммуногематолог клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Гороховский Вадим Семенович** (Vadim Gorokhovskiy), к. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

**Еременко Александр Анатольевич** (Aleksandr Eremenko), д. м. н., заведующий отделением кардиореанимации, профессор, член-корр. РАН, ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б. В. Петровского»

**Жибурт Евгений Борисович** (Evgeniy Zhiburt), д. м. н., заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови НМХЦ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессор, врач-трансфузиолог высшей категории, ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

**Журавель Сергей Владимирович** (Sergey Zhuravel), д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины, заведующий научным отделом анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ

**Кохно Алина Владимировна** (Alina Kokhno), к. м. н., врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Кузьмина Лариса Анатольевна** (Larisa Kuzmina), к. м. н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Кулабухов Владимир Витальевич** (Vladimir Kulabukhov), к. м. н., руководитель отдела анестезиологии-реанимации, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России

**Купряшов Алексей Анатольевич** (Alexey Kupryashov), д. м. н., заведующий отделением переливания крови, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России

**Лубнин Андрей Юрьевич** (Andrei Lubnin), д. м. н., проф., заведующий отделением анестезиологии-реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

**Мазурок Вадим Альбертович** (Vadim Mazurok), д. м. н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

**Меньшугин Иван Николаевич** (Ivan Menshugin), врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

**Минеева Наталья Витальевна** (Natalia Mineeva), д. б. н., профессор, руководитель лаборатории изосерологии ФГБУ Рос НИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

**Михайлова Елена Алексеевна** (Elena Mihailova), д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела интенсивной высокодозной химиотерапии гемо-

бластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России»

**Никитин Евгений Александрович** (Evgeniy Nikitin), д. м. н., заведующий дневным стационаром гематологии (гематологии, химиотерапии и онкологии), ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ»

**Оловникова Наталья Ивановна** (Natalia Olovnikova), к. б. н., ведущий научный сотрудник, биолог-биохимик, лаборатория физиологии кроветворения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Ошоров Андрей Васильевич** (Andrey Oshorov), д. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, отдел анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии с отделениями (отделение реанимации и интенсивной терапии), ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

**Певцов Дмитрий Эдуардович** (Dmitrii Pevtsov), руководитель отделения переливания крови ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России

**Попцов Виталий Николаевич** (Vitaliy Poptsov), д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В. И. Шумакова» Минздрава России

**Рогачевский Олег Владимирович** (Oleg Rogachevskiy), д. м. н., трансфузиолог, акушер-гинеколог, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

**Салимов Эмин Львович** (Emin Salimov), врач-трансфузиолог, доцент, заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

**Титков Константин Валентинович** (Konstantin Titkov), к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог отделения хирургии новорожденных, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

**Трахтман Павел Евгеньевич** (Pavel Trakhtman), д. м. н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, врач-трансфузиолог, профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

**Троицкая Вера Витальевна** (Vera Troitskaya), к. м. н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Федорова Татьяна Анатольевна** (Tatiana Fedorova), д. м. н., руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, профессор, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

**Фидарова Залина Таймуразовна** (Zalina Fidarova), к. м. н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Цветаяева Нина Валентиновна** (Nina Tsvetaeva), к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Чжао Алексей Владимирович** (Alexey Chzhao), д. м. н., руководитель центра абдоминальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России

**Шестаков Евгений Андреевич** (Evgeniy Shestakov), д. м. н., заведующий отделением переливания крови, врач-трансфузиолог высшей категории, профессор, доцент, ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ПУБЛИКАЦИЙ В ЖУРНАЛЕ «ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ / RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY»

Журнал «Гематология и трансфузиология» публикует оригинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии и трансфузиологии: физиология и патофизиология кроветворения, миелопоэза, иммуногематологии, состояния и заболевания, обусловленные нарушениями функции и количества тромбоцитов, врожденные и приобретенные нарушения коагуляции и фибринолиза, тромбозы, тромбофилии, вопросы терапии антикоагулянтами и дезагрегантами, вопросы онкогематологии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной терапии, экспериментальной биологии и экспериментальной терапии, эпидемиологические исследования при заболеваниях системы крови, интенсивная терапия критических состояний, возникающих при заболеваниях системы крови, вопросы производственной трансфузиологии, а именно получение и тестирование компонентов крови, их клиническое применение при различных заболеваниях и другие проблемы.

Журнал адресован гематологам, трансфузиологам, работникам службы крови, врачам-лаборантам, терапевтам, хирургам, педиатрам, анестезиологам, реаниматологам, а также физиологам, патофизиологам, патологам, иммунологам, биологам и профессионалам смежных специальностей.

При начальной проверке статьи, выполняемой после ее поступления в редакцию журнала, редакция оценивает, соответствует ли статья правилам оформления, изложенным в инструкции для авторов, тематике журнала, имеет ли научную ценность и может ли быть направлена на рецензирование. Статьи, не соответствующие правилам оформления и тематике журнала, не имеющие научной ценности, возвращаются авторам без дальнейшего рецензирования.

Не принимаются к публикации работы, ранее опубликованные или направленные в иные издания. Редакция оставляет за собой право проверить статьи на плагиат. Плагиатом признается статья, где сходство с опубликованной работой составляет более 20%. Редакция оставляет за собой право отклонять без рецензии статьи, не соответствующие профилю журнала или оформленные с нарушением правил.

Статьи, прошедшие предварительную оценку редакцией, подвергаются «слепому» рецензированию. Рукопись, получившая отрицательные отзывы двух независимых рецензентов, решением редколлегии отклоняется.

Статья, нуждающаяся в доработке, направляется авторам с замечаниями рецензента и научного редактора. Авторы должны учесть все замечания, сделанные в процессе рецензирования и редактирования статьи, ответить на каждое из замечаний и указать место в рукописи, где сделаны изменения. В случае несогласия с рецензентом или редактором автор должен кратко и четко обосновать свою позицию. Сделанные автором изменения в рукописи необходимо внести в электронный вариант текста, выделив его цветом, и вернуть в редакцию. После доработки статья повторно рецензируется, **и редколлегия принимает решение о возможности или невозможности ее публикации.**

Авторы обязаны удалить из фотографий и рукописей персональную информацию о пациенте, по которой его можно идентифицировать. Если это сделать невозможно, то предоставляемые материалы должны сопровождаться подписанным согласием пациента на публикацию этих материалов.

## АВТОРСКИЕ ПРАВА

Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов (далее Произведение) к публикации в журнале автор, а также все авторы данного Произведения, если оно создано в соавторстве, согласны с тем, что предоставляют редакции журнала «Гематология и трансфузиология» (Russian Journal of Hematology and Transfusiology) исключительное и бессрочное право на использование Произведения на безвозмездной основе на территории России и зарубежных стран в следующих пределах и объеме:

1. Публикация Произведения в бумажном и/или электронном формате.
2. Производство репринтов Произведения.
3. Размещение Произведения в сети Интернет как в открытом, так и платном доступе.
4. Отправка метаданных Произведения или полных текстов в различные индексирующие базы данных и депозитарии.
5. Воспроизведение Произведения, то есть изготовление одного и более экземпляра Произведения или его части в любой материальной форме, в том числе в виде звуко- или видеозаписи (запись Произведения на электронном носителе также считается воспроизведением).
6. Распространение Произведения путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров.
7. Публичный показ Произведения, то есть любая демонстрация оригинала или экземпляра Произведения непосредственно либо на экране с помощью технических средств, а также демонстрация отдельных кадров аудиовизуального Произведения без соблюдения их последовательности непосредственно либо с помощью технических средств в месте, открытом для свободного посещения, или в месте, где присутствует значительное число лиц, независимо от того, воспринимается Произведение в месте его демонстрации или в другом месте.
8. Импорт или экспорт Произведения или его частей в любых законных целях как на платной, так и на безвозмездной основе в целях распространения.
9. Перевод или другая переработка Произведения.
10. Доведение Произведения до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить к нему доступ из любого места и в любое время по собственному выбору.
11. Размещение Произведения либо его частей в различных сборниках аналогичных произведений.
12. Предоставление прав, предусмотренных настоящей статьей, в полном объеме или в части третьим физическим и юридическим лицам как на платной, так и на безвозмездной основе.

## ПОДАЧА СТАТЬИ В РЕДАКЦИЮ

Статья может быть написана на русском и/или английском языке. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Датой поступления статьи считается время поступления в редакцию окончательного варианта статьи.

В конце каждой статьи должны стоять подписи всех авторов статьи, которые тем самым подтверждают свое участие и согласие с изложенным в статье материалом. В случае, если статья высылается по электронной почте, должен быть выслан отсканированный вариант, на котором видны подписи всех авторов.

**Рукописи статей и сопроводительные документы могут быть поданы в редакцию одним из следующих способов:**

1. По электронной почте по адресу [ht@htjournal.ru](mailto:ht@htjournal.ru). Текст статьи подается в формате Word, а сопроводительные документы, включая страницу, подписанную всеми авторами статьи, должны быть отсканированы и прикреплены к письму.
2. По обычной почте, при этом подается распечатанный вариант статьи, оригиналы сопроводительных документов и полный вариант статьи на электронном носителе. Статьи, поданные без электронного носителя, рассматриваться не будут.

## Каждая статья должна иметь титульный лист, содержащий следующую информацию:

- название статьи на русском и английском языках;
- фамилия и инициалы авторов на русском и английском языках;
- полное наименование учреждения, в котором работает каждый из авторов, с указанием ведомственной принадлежности учреждения, на русском и английском языках. Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом;
- фамилия, полное имя и отчество каждого из авторов с указанием должности и электронного адреса;
- учетная запись ORCID каждого из авторов.

## В ЖУРНАЛЕ ПУБЛИКУЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ВИДЫ РАБОТ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Статьи, освещающие результаты собственных оригинальных исследований. Размер оригинальных статей не должен превышать 5000 слов (только текст статьи, без титульного листа, списка литературы, таблиц и подписей под рисунками) и включать более 5 иллюстраций и 5 таблиц. В оригинальных статьях допускается до 40 литературных ссылок.

### Оригинальная статья должна состоять из следующих разделов

**Резюме** на русском и английском языках. Объем резюме — не более 300 слов. Резюме должно излагать только существенные факты работы, без общих слов. Резюме оригинальной статьи делится на следующие разделы:

- введение, в котором формулируется цель работы;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

**Ключевые слова** на русском и английском языках, отражающие основную тему статьи и облегчающие классификацию работы в поисковых системах. В ключевых словах должны быть отражены: объект, метод и область исследования, специфика работы.

**Введение** — в введении дается критический обзор литературных данных, определяются нерешенные проблемы, обосновываются актуальность, новизна и значимость проводимого исследования. В конце раздела «Введение» обязательно формулируется цель предстоящего исследования.

**Материалы и методы** — в этом разделе указываются дизайн исследования (проспективное, ретроспективное, рандомизированное, когортное, сравнительное, пилотное и т. д.), сроки, база проведенного исследования, критерии включения в исследование и исключения из него, использовавшиеся оборудование и методы. Если методы были описаны ранее, приводятся ссылки на источник литературы, где они были описаны. Описывается объект исследования. При необходимости оговаривается получение информированного согласия от участников исследования, одобрение этического комитета. Если нужно, приводится протокол исследования. В экспериментальных работах следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. В конце раздела описываются статистические методы, использовавшиеся при обработке материала, расчет размера выборки на основе статистической мощности, определение нормальности распределения, модели логистического или линейного регрессионного анализа, статистический пакет, версия, в какой форме представлены результаты исследования (средняя, медиана, разброс, межквартильный интервал, стандартное отклонение и т. д.).

**Результаты** — в этом разделе кратко описываются результаты собственного исследования. Недопустимо приводить в этом разделе данные других исследований или сравнения с ними — для этого существует раздел «Обсуждение». Данные могут быть представлены в виде таблиц, графиков, рисунков. Данные, представленные в таблицах или на рисунках, не должны дублироваться в тексте.

**Обсуждение** — в этом разделе дается объяснение полученным результатам, сравниваются собственные данные и данные других авторов, объясняются выявленные феномены. В разделе не должны обсуждаться собственные данные, которые не представлены в разделе «Результаты».

**Заключение.** Статья должна заканчиваться коротким заключением (несколько строк), в котором авторы излагают основные результаты работы.

### Литература.

**Конфликт интересов.** Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся или потенциальных конфликтах интересов. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация, влияющая на автора статьи, которая может привести к искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи, однако сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может явиться причиной отказа в публикации рукописи.

**Источник финансирования.** Если при исследовании или подготовке статьи была оказана финансовая поддержка, необходимо указать ее источник; если таковой не было, указывается ее отсутствие.

**Благодарность.** Если при выполнении работы или написании статьи авторам была оказана помощь, при этом те, кто ее оказывал, не входят в число авторов статьи, в разделе «Благодарность» им может быть выражена благодарность с указанием их вклада в работу.

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Авторы должны обозначить статью как обзор литературы. Резюме обзорных статей не должно превышать 200 слов, в нем должна быть сформулирована цель обзора. Обзоры литературы должны иметь объем не более 7000 слов и содержать не более 90 литературных ссылок

## ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

Письма редактору представляют собой короткие сообщения, содержащие значимые научные факты (предварительные результаты пилотных исследований, многоцентровых исследований и т. д.). Размер письма редактору не должен превышать 700 слов, допускаются 1 рисунок и 1 таблица.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сообщения о представляющих интерес, а также редких клинических наблюдениях, случаях. Размер клинического наблюдения не должен превышать 5000 слов, допускается до 3 рисунков, 3 таблиц. Резюме клинического наблюдения не должно превышать 200 слов, в нем должна быть сформулирована цель наблюдения.

## ФОРМАТИРОВАНИЕ ТЕКСТА ПУБЛИКАЦИИ

**Текст статьи** подается в формате Word, шрифт Times New Roman, размер 12. Применяется функция автоматической нумерации страниц.

**Все аббревиатуры** должны быть расшифрованы при первом упоминании. Не допускается после введения аббревиатуры использовать полное наименование. Целесообразно вводить аббревиатуры только для часто повторяющихся словосочетаний. Большое количество аббревиатур затрудняет чтение статьи.

**Физические величины** рекомендуется приводить в международной системе СИ. Не допускается использование даже общепринятых не в системе СИ величин, например, вместо «количество тромбоцитов 200 000 в мкл» должно быть  $200 \times 10^9/\text{л}$  и т. п. В десятичных дробях в качестве разделительного знака в русском варианте статьи употребляется запятая, в английском — точка. Названия микроорганизмов пишутся курсивом.

**Названия и символы генов** набираются курсивом, а названия их продуктов — с прописной буквы прямым шрифтом. Например: гены *fos*, *c-мус*, *ATM*; белки *Fos*, *c-Мус*, *ATM*.

**Математические формулы** и уравнения набираются в редакторах MS Word или MathType. Уравнения располагаются по центру строки.

**Таблицы** публикуются на русском и английском языках. Таблицы в тексте статьи размещаются при первом их упоминании. Не следует использовать опцию «обтекание текста». Таблицы снабжаются тематическими заголовками на русском и английском языках и нумеруются арабскими цифрами в порядке их упоминания в тексте. Название таблицы указывается сверху, над таблицей. Цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращение слов в таблицах не допускается. Все аббревиатуры должны быть расшифрованы в сносках к таблице.

**Все графики и рисунки** называются рисунками. Названия и подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе и указываются в конце текста статьи на **русском и английском языках**. Каждый рисунок должен иметь заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат, единицы измерения; пояснения приводятся по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Каждое изображение подается отдельным файлом. Ссылки на рисунки размещаются в тексте статьи, а их местоположение указывается на левом поле текста. Принимаются как черно-белые, так и цветные рисунки в хорошем разрешении (300 dpi) в форматах TIF и JPG.

## ОФОРМЛЕНИЕ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ И ПОРЯДОК ЦИТИРОВАНИЯ

Ссылки на источники литературы в тексте указываются только в порядке цитирования и обозначаются цифрами в квадратных скобках. Нельзя ссылаться на диссертации и авторефераты диссертаций, следует ссылаться на статьи, опубликованные по теме диссертационных работ. Не следует ссылаться на неопубликованные данные. Должны быть ограничены (не более 3) ссылки на собственные работы (самоцитирование).

**Ссылка** должна приводиться на каждый указываемый факт или данные, которые не получены самими авторами в данном исследовании. Если приводится несколько фактов, то после каждого (а не в конце предложения) указывается источник литературы, в котором приведены эти данные. Ссылки на интернет-источники следует давать в виде полного адреса. Если возможно, следует указывать DOI.

**Список литературы** следует приводить в двух вариантах: на языке оригинала с русскоязычными источниками и тот же список литературы с переводом названий статей, журналов на английский язык, транслитерацией фамилий авторов на английском языке. Если у журнала нет названия на английском языке, приводится транслитерация оригинального названия, при этом в скобках указывается: (in Russian).

**Указываются первые 6 авторов** (требование РИНЦ) работы, если число авторов более 6, то пишется «и др.» (русскоязычные статьи) или «et al.» (для англоязычных статей).

### Применяется стиль цитирования Vancouver:

- после инициалов точки не ставятся;
- между авторами ставится запятая;
- перед названием журнала ставится точка;
- между названием журнала и годом его выпуска ставится точка;
- после URL точку не ставить, за исключением, когда ссылка заканчивается косой чертой;
- после DOI точка не ставится;
- при сокращении названия журнала точка не ставится;
- название журнала дается курсивом.

### Примеры:

#### Статьи на русском языке

Ягудина РИ, Молчанова НБ. Обзор рынка лекарственных препаратов, применяемых при лечении гемофилии в рамках федеральной программы «7 нозологий». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016;4:109–14.

Yagudina RI, Molchanova NB. Market review of medicines used in the treatment of hemophilia under the federal program “7 nosologies”. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016;4:109–14 (in Russian).

#### Монографии

Андреев ЮН. Многоликая гемофилия. НьюДиамед. Москва; 2006. 232 с.

Andreev YuN. Many-faced hemophilia. NewDiamed. Moscow. 2006. 232 p. (in Russian).

#### Статьи на английском языке

Langley AR, Stain AM, Chan A, Mclimont M, Chait S, Wu J, et al. Experience with central venous access devices (CVADs) in the Canadian hemophilia primary prophylaxis study (CHPS). *Haemophilia*. 2015;21:469–76. doi:10.1038/lev.2013.176

ISSN 0234-5730



9 770234 573007