

Належне клінічне застосування концентрату тромбоцитів

С.В. Видиборець¹, Ю.Ю. Дерпак¹, Ю.Ю. Попович²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Ужгородський національний університет

У статті викладені сучасні дані щодо ускладнень, які виникають при застосуванні концентрату тромбоцитів (КТ) у клінічній практиці. Наведена структура ускладнень, аналізуються їх причини. Обмірковуються технічні сторони оптимального забезпечення успішного переливання КТ.

Ключові слова: концентрат тромбоцитів, тромбоцити, лікування, ускладнення, трансфузія.

Трансфузія концентрату тромбоцитів (КТ) є важливою лікувальною процедурою, яка все ширше застосовується у сучасній клінічній медицині [1–3, 5, 28]. Переливання КТ, насамперед, широко застосовують у гематологічній практиці при тромбоцитопеніях, лікуванні гіпо- та апластичних анемії, проведенні цитостатичної терапії, трансплантації кісткового мозку, купіруванні геморагічних проявів за наявності синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), первинних геморагічних діатезів, тромбастенії Гланцмана, хвороби Віллебранда тощо [8, 23].

Трансфузія КТ хоч і є важливою лікувальною процедурою, але вони можуть викликати цілу низку побічних ефектів у реципієнта [6, 13, 16, 29]. Ускладнення, які пов'язані з трансфузією КТ, визначаються переважно методом отримання концентрату, присутністю у ньому інших клітин, особливо лімфоцитів, неправильним підбором і обстеженням донора, дотриманням умов зберігання тощо. Деякі з ускладнень проявляються безпосередньо під час переливання або після нього, а ускладнення, пов'язані з передаванням інфекційних агентів, можуть бути віддаленими у часі, але дуже серйозними у розумінні їхніх наслідків [19, 25–27]. Для зведення до мінімуму ускладнень під час застосування КТ необхідно намагатися використовувати одного донора для його отримання, по можливості дотримуватись принципу «один донор – один реципієнт», забезпечувати необхідні умови для зберігання тромбоцитів та не порушувати регламентуючі рекомендації з належного клінічного застосування компонентів крові [2, 3, 5, 15].

Мета: ознайомити широкий загал лікарів з проблемою належного застосування КТ у клінічній практиці, систематизувати і узагальнити сучасні дані про ускладнення при трансфузіях КТ і навести низку заходів для їхньої оптимізації і безпеки.

Концентрат тромбоцитів (КТ) як компонент крові для клінічного застосування.

Найбільшу кількість тромбоцитів ($800\text{--}900 \times 10^9$) можна отримати під час проведення тромбоцитаферезу в одного донора за допомогою сепараторів клітин, що працюють в автоматичному режимі у постійному потоці крові. Термін придатності КТ, одержаних з дози крові, становить 72 год. Термін придатності аферезного КТ становить 5–7 днів.

Терапевтична доза КТ – трансфузія не менше $50\text{--}70 \times 10^9$ на 10 кг маси тіла або $200\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$ на 1 м^2 поверхні тіла. Для дорослих пацієнтів необхідна терапевтична кількість тромбоцитів повинна становити $300\text{--}500 \times 10^9$ і може бути отримана від 6–10 донорів.

Рівень тромбоцитів $50 \times 10^9/\text{л}$ звичайно достатній для гемостазу за умови їхньої нормальної функціональної здатності. При зниженні рівня тромбоцитів до $20 \times 10^9/\text{л}$ у більшості випадків спостерігаються клінічні прояви спонтанного тромбоцитопенічного геморагічного синдрому: петехіальні висипи і синячковість на шкірі нижніх кінцівок, спонтанна кровоточивість на слизових оболонках рота і носа. У разі появи дрібних точкових геморагій на верхній половині тулуба, крововиливів у кон'юнктиву та на сітківці ока, локальних кровотеч (травний тракт, матка, нирки, сечовий міхур тощо) необхідна трансфузія КТ за життєвими показниками [1, 7, 11]. Трансфузія КТ не показана при підвищеному руйнуванні тромбоцитів імунного генезу [4, 9, 22, 29].

Показання до терапевтичного застосування КТ:

- недостатнє утворення тромбоцитів у кістковому мозку – амегакаріоцитарна тромбоцитопенія (лейкози, гематосаркоми та інші онкологічні захворювання з ураженням кісткового мозку, апластична анемія, мієло-депресія внаслідок променевої або хіміотерапії, гостра променева хвороба, трансплантація кісткового мозку);
- підвищене споживання тромбоцитів (гострий синдром ДВЗ, масивна крововтрата, дилуційна тромбоцитопенія при синдромі масивних трансфузій, оперативні втручання з використанням апарату штучного кровообігу), що часто супроводжується порушенням їхньої функціональної здатності і поглиблює тяжкість кровоточивості;
- посилене руйнування тромбоцитів (імунні та інші тромболітичні захворювання, при яких зазвичай кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку може бути нормальною або підвищеною);
- якійсна неповноцінність тромбоцитів при спадкових або набутих тромбоцитопатіях (кількість тромбоцитів переважно в межах норми або помірно знижена внаслідок скорочення тривалості життя дефектних клітин) [7, 11, 12, 17, 18].

При рівні тромбоцитів $50 \times 10^9/\text{л}$ і вище застосування КТ є предметом вибору і насамперед показане за наявності кровотечі, значних хірургічних втручаннях, тромбоцитопеніях, індукованих лікарськими засобами. Такі стани клінічно супроводжуються петехіальним висипом на шкірі та слизових оболонках і зниженням вмісту тромбоцитів у периферичній крові [7, 8, 9, 11, 12].

Показання до профілактичного застосування КТ.

1. У всіх випадках при рівні тромбоцитів у периферичній крові менше, ніж $10 \times 10^9/\text{л}$.

2. При вмісті тромбоцитів крові на рівні $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ у випадку амегакаріоцитарної тромбоцитопенії без ознак спонтанної кровоточивості:

- сепсис на фоні агранулоцитоза та синдрому ДВЗ;
- у хворих на лейкоз для профілактики геморагій з попереднім підбором донорів і типуванням за HLA-системою, оскільки HLA-антигени 1-го класу на поверхні тромбоцитів є причиною сенсифікації і рефрактерності при багаторазових трансфузіях КТ;

- при загрозі виникнення патологічної кровоточивості, пов'язаної зі зниженням вмісту тромбоцитів у периферичній крові при онкогематологічних і онкологічних захворюваннях, мієлодепресії внаслідок хіміо- або променевої терапії, оперативних втручаннях з використанням апарату штучного кровообігу, тромбоцитопеніях різного генезу [8, 17, 20, 21].

Особливості застосування КТ.

Уведення КТ здійснюють з урахуванням АВО- та Rh-сумісності донора і реципієнта. Допустима трансфузія КТ O(I) групи крові реципієнтам інших груп крові.

При тромбоцитопатіях переливання КТ показане лише в ургентних ситуаціях – при масивних кровотечах, операціях, пологах. Застосування КТ з профілактичною метою у таких хворих не рекомендується внаслідок швидкого розвитку алоїмунізації з подальшою рефрактерністю до трансфузій тромбоцитів у критичних ситуаціях [4, 6, 24].

Критерії ефективності застосування КТ.

Клінічним критерієм ефективності трансфузії концентрату тромбоцитів є припинення спонтанної кровоточивості і відсутність свіжих геморагій на шкірі та видимих слизових оболонках.

Лабораторні критерії ефективності застосування КТ:

- збільшення кількості циркулюючих тромбоцитів у крові реципієнта через 1 год після трансфузії (при ефективній трансфузії їхня кількість досягає $50\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$), а через 24 год кількість тромбоцитів у крові реципієнта повинна перевищувати $20 \times 10^9/\text{л}$, або, принаймні, перевищувати рівень тромбоцитів до трансфузії;
- нормалізація або зменшення часу кровотечі.

Час повернення кількості тромбоцитів до початкового рівня (звичайно через 1–2 дні), що дозволяє не лише оцінити терапевтичний ефект трансфузії, але й прогнозувати частоту трансфузій та імунологічну сумісність.

Фактори, що можуть впливати на зниження пострасфузійного рівня тромбоцитів у крові реципієнта:

- спленомегалія;
- інфекційні ускладнення, що супроводжуються гіпертермією;
- синдром ДВЗ;
- масивна локальна кровотеча (особливо з травного тракту або маткова);
- алоїмунізація з імунологічно обумовленою деструкцією донорських тромбоцитів, викликаного антитілами до антигенів тромбоцитів і/або лейкоцитів.

Випадки збільшення потреби в тромбоцитах (за такої умови необхідна терапевтична доза може бути перелитою в 2 прийоми):

- спленомегалія – на 40–60%;
- інфекційні ускладнення – на 20%;
- виражений синдром ДВЗ, масивна крововтрата, явища алоїмунізації – на 60–80% [20, 21].

Умови оптимізації трансфузії КТ.

Не допускається вживання донором КТ аспірину та інших похідних саліцилової кислоти протягом 3 днів до тромбоцитаферезу (гальмують агрегацію тромбоцитів). Для реципієнтів, які потребують тривалих повторних трансфузій КТ (ризик виникнення рефрактерності внаслідок алоїмунізації), рекомендується застосовувати КТ, отриманий апаратним аферезом від донорів-родичів або донора кісткового мозку, з подальшим застосуванням лейкоцитарних фільтрів [2, 3, 5].

Основними ускладненнями, з якими доводиться зустрічатись лікарю у повсякденній практиці при застосуванні КТ є:

- алоїмунізація і рефрактерність до трансфузій тромбоцитів,
- анафілактичні та алергічні реакції,

- реакція «трансплантат проти хазіяна»,
- інфекційні ускладнення та ускладнення, що обумовлені порушенням техніки застосування КТ [6, 10, 13, 15, 29].

Як видно з означеного, переважна більшість ускладнень при застосуванні КТ має імунологічну природу і обумовлена тим, що тромбоцити на своїй поверхні мають антигени багатьох систем – еритроцитарні, головного комплексу гітосумісності та власні тромбоцитарні антигени. Антигени тромбоцитів є мембранними глікопротеїдними комплексами (GP). Згідно з новою класифікацією власні антигени тромбоцитів об'єднані у систему НРА (Human Platelet Antigens). На сьогодні описано понад 20 систем специфічних тромбоцитарних антигенів. Несумісність за антигенами тромбоцитів між донором та реципієнтом викликає алоїмунізацію та розвиток таких ускладнень, як посттрансфузійна тромбоцитопенічна пурпура, рефрактерність до переливання тромбоцитів, фебрильні та анафілактичні реакції, шок та інші пострасфузійні реакції негемолітичного типу [20, 21, 26, 27].

Особливе місце серед проблем сучасної терапії КТ належить таким ускладненням, як алоїмунізація і рефрактерність до трансфузій тромбоцитів [1, 4, 6, 13]. На сьогодні гостро стоїть питання уточнення показань до трансфузій КТ, скорочення їхньої кількості за рахунок невинуватих призначень, які іноді застосовують з профілактичною метою.

Для забезпечення повноцінного і ефективного курсу трансфузій КТ рекомендують використовувати комплексний клініко-лабораторний моніторинг, враховувати динаміку розвитку тромбоцитопенії та геморагічного синдрому. До комплексу досліджень повинно входити: клінічне обстеження і спостереження за хворим, виявлення причин, що спонукали тромбоцитопенію і розвиток геморагічних ускладнень, динаміку розвитку та перебігу геморагічного синдрому, визначення числа тромбоцитів периферичної крові у динаміці: до трансфузії, через 1 та 24 год після неї, оцінювання статусу хворого з метою розпізнавання ознак алоїмунізації і рефрактерності [8, 17, 20, 21].

Алоїмунізація – це сенсibilізація реципієнта алоантигенами донора, що супроводжується появою антитромбоцитарних та анти-НLA антитіл. У таких випадках після трансфузії тромбоцитів з'являються температурні реакції різного ступеня вираженості – від субфебрилітету до пропасниці, спостерігається відсутність ефекту від перелитих тромбоцитів, насамперед, гемостатичного. Систематичні трансфузії КТ у переважній більшості випадків призводять до алоїмунізації. Чіткої залежності між числом трансфузій, дозою КТ та частотою алоїмунізації не простежують. У деяких хворих, не дивлячись на масивну тромбоцитотерапію, алоїмунізація не виникає, а в інших її викликає незначна кількість трансфузій КТ. Перевагу віддають трансфузіям тромбоцитів від одного донора, що отримані методом тромбоцитофереза.

Встановлено, що причиною алоїмунізації при трансфузіях КТ є сенсibilізація реципієнта антигенами донора з наступним утворенням антитіл, які спричиняють руйнування тромбоцитів та їхню секвестрацію у макрофагальній системі. Відомі дані, що в результаті повторних трансфузій КТ, насамперед у онкогематологічних хворих, виникає алоїмунізація до антигенів системи НLA. У хворих на лейкози алоїмунізацію спостерігають у 40–60%, а у пацієнтів з апластичними анеміями – у 80–100%. Алоантитіла в алоїмунізованих хворих можуть мати різну специфічність, оскільки на поверхні тромбоцитів експресуються різні антигени, найімуногеннішими серед яких є антигени НLA-ABC (клас 1) та специфічні тромбоцитарні антигени (НРА). Слід нагадати, що НLA – антигени класу 1 наявні не тільки на лімфоцитах, а і на моноцитах, гранулоцитах та у формі субстанцій розчинені у плазмі крові. Імуногенність

різних антигенів цієї системи неоднакова. Найімуногеннішими є антигени локусів А і В, менш імуногенні – локусу С. Практика свідчить, що у разі підбору донорів для алоімунізованих хворих достатньо враховувати тільки антигени локусів А та В. Типірування і підбір HLA-сумісних донорів для алоімунізованих і рефрактерних хворих – процедура складна, трудоємна, копітка і дорогавартісна, тому в повсякденній роботі можна застосовувати тест для виявлення лімфцитотоксичних антитіл і перехресну пробу для підбору сумісного донора [4, 13, 27, 29].

У більшості алоімунізованих хворих наявність антитіл викликає феномен рефрактерності до трансфузій КТ. Рефрактерність до переливання КТ, отриманих від різних донорів, спостерігається майже у 70% хворих, які знаходяться на тривалому замісному лікуванні тромбоцитами. Крім того, близько 10% первинних хворих, що потребують трансфузій КТ, вже бувають попередньо імунізовані. Резистентність до трансфузій тромбоцитів може спостерігатись вже після перших переливань. Зазвичай, це жінки з чисельними вагітностями в анамнезі та пацієнти, яким вже переливали компоненти крові. Реципієнтам, які з часом завідомо будуть потребувати замісної терапії тромбоцитами (апластична анемія, період трансплантації кісткового мозку тощо), з метою профілактики геморагічного синдрому краще підбирати донора тромбоцитів із найближчих родичів, використовувати спеціальні фільтри для вилучення лейкоцитів із КТ. Розвиток алоімунізації не завжди супроводжується рефрактерністю. Хворі можуть давати адекватний приріст кількості тромбоцитів після трансфузії КТ, не дивлячись на наявність анти- HLA-антитіл [4, 13, 21].

Рефрактерність до трансфузій КТ є однією із складних і невіршених задач сучасної трансфузіології. Проявом рефрактерності є не тільки відсутність стійкого приросту кількості тромбоцитів після трансфузії, а і скорочення термінів їхнього приживлення у реципієнта та відсутність гемостатичного ефекту [20, 27].

Виділяють два види рефрактерності до трансфузій КТ – імунну і неімунну. Імунна рефрактерність обумовлена розвитком алоімунізації хворих повторними трансфузіями, а неімунна – такими факторами, як пропасниця, септичні стани, інфекції, ДВЗ-синдром, спленомегалія тощо, які можуть призводити до підвищеного руйнування, прискореної утилізації та депонування перелитих тромбоцитів. Часто причини рефрактерності поєднуються – імунні фактори нашаровуються на неімунні механізми її походження. Результатом є незначний приріст абсолютної кількості тромбоцитів (або повна відсутність) після трансфузії через 1 та 24 год, що супроводжується продовженням геморагічних проявів.

Клінічними проявами алоімунізації є посттрансфузійні реакції різного ступеня вираженості і зменшення (відсутність) лікувальної ефективності трансфузії КТ у деяких хворих (понад 30%). Водночас можуть спостерігатися підвищення температури, головний біль, нудота тощо, а геморагічні прояви не усуваються. Лабораторні дослідження у таких випадках свідчать про відсутність очікуваного адекватного приросту абсолютного числа тромбоцитів через 1 і 24 год після трансфузій КТ. Кількісною характеристикою рефрактерності є зменшення (або відсутність) скоректованого приросту тромбоцитів (СПТ) через 1 і 24 год після трансфузії. Коефіцієнт СПТ вираховують за спеціальною формулою:

$$\text{СПТ} = T \times \Pi / K,$$

де: T – абсолютний приріст кількості тромбоцитів (різниця після і до трансфузії);

Π – площа поверхні тіла (розраховується за номограмою), м²;

K – число перелитих тромбоцитів.

Позитивним (адекватним) посттрансфузійним СПТ через 1 год після переливання тромбоцитів у нерепрактерних стабільних хворих (без ускладнюючих факторів слід вважати 10–20×10⁹/л, а через 24 год – СПТ має зменшитись на 10%. У рефрактерних хворих СПТ через 1 год знижується більше ніж у 2 рази, а через 24 год у 3–4 рази [20, 21].

Для алоімунізованих хворих властивим є зниження СПТ через 1 год після трансфузії. Відсутність приросту числа тромбоцитів через 24 год частіше всього пов'язано з їхнім руйнуванням, ускладнюючими факторами, тобто пов'язано із неімунною рефрактерністю.

Наявність зниженого СПТ через 1 год після двох послідовних трансфузій (<7,5×10⁹/л) дозволяє діагностувати імунну рефрактерність, обумовлену алоімунізацією. Наявність неадекватного СПТ через 24 год (<5×10⁹/л) після трьох послідовних трансфузій може свідчити про зменшення часу циркуляції (приживлюваності) тромбоцитів, що пов'язано не з алоімунізацією, а з ускладнюючими факторами, тобто мова йде про неімунну рефрактерність.

За наявності у хворого одного із ускладнюючих факторів або алоімунізації зменшується безпосередня гемостатична ефективність трансфузій КТ, через добу число тромбоцитів повертається на початковий рівень. Комплекс ускладнюючих факторів або їхнє поєднання з алоімунізацією практично не дозволяє за допомогою трансфузій підвищити рівень тромбоцитів у периферичній крові, не усуває та не запобігає розвитку генералізованого тромбоцитопенічного геморагічного синдрому [12, 16, 17, 23].

Методи профілактики алоімунізації і рефрактерності до трансфузій КТ зводяться до чітко виправданого призначення даного лікувального методу, обмеження їхнього використання з профілактичною метою [1, 4, 28].

Наявність білків плазми і лейкоцитів в КТ може бути причиною фебрильних негемолітичних посттрансфузійних реакцій, а за повторних переливань – алоімунізації. Вважається, що HLA-алоімунізація при трансфузіях КТ викликається переважно лімфоцитами, що присутні в концентратах. Цей факт є підставою для застосування КТ, які збіднені лейкоцитами, для зменшення вірогідності частоти HLA-алоімунізації. На сьогодні застосовують наступні методи вилучення лейкоцитів із КТ:

- фільтрування через спеціальні фільтри,
- повторне центрифугування з наступним відмиванням клітин фізіологічним розчином хлориду натрію,
- кріоконсервування тромбоцитів [13, 15, 20, 21].

Трансфузії КТ, який збіднений лейкоцитами, є показаними:

- для хворих з повторними негемолітичними посттрансфузійними реакціями,
- пацієнтам, які потребуватимуть тривалих повторних курсів трансфузій КТ,
- потенційним кандидатам на трансплантацію кісткового мозку та реконвалесцентам після неї,
- хворим, які алоімунізовані та мають рефрактерність до трансфузій тромбоцитів.

Під час алоімунізації використовують консервовані ауто-тромбоцити, що заготовлені завчасно від хворого лейкозом у стадії клініко-гематологічної ремісії [2, 3, 24, 29].

Лікувальна тактика за наявності рефрактерності до трансфузій тромбоцитів має свої особливості. Для забезпечення ефективності застосування КТ у таких хворих рекомендують застосовувати комплекс заходів:

1. Використовувати КТ, який отримано методом афереза від АВ0-ідентичного прямого родича хворого.
2. Здійснювати визначення HLA-антитіл, використовуючи лімфцитотоксичний тест. За наявності HLA-алоімунізації слід проводити трансфузії КТ від ідентичних

за системою АВ0 і сумісних за HLA донорів, або від одного HLA підбраного донора. Рекомендуємо для трансфузій використовувати КТ, збіднених лейкоцитами.

3. Застосовувати кріоконсервовані аутологічні тромбоцити, отримані завчасно, наприклад, у хворого на лейкоз у стадії клініко-гематологічної ремісії після курсу хімотерапії.

4. Застосовувати метод лікувального плазмообміну у поєднанні з наступним використанням для трансфузій КТ, збіднених лейкоцитами.

Плазмообмін дозволяє вилучити частину циркулюючих антитіл, але, як свідчить практичний досвід, його лікувальний ефект частіше є тимчасовим. Для підвищення ефективності плазмообміну можна паралельно застосовувати супутню імуносупресивну терапію, направлену на упередження чи зменшення антитілоутворення.

5. Призначити імуносупресивні засоби (кортикостероїди, антилімфоцитарний глобулін, імуноглобулін для внутрішньовенного введення, антифібринолітичні препарати) [20, 21].

Анафілактичні та алергічні реакції.

КТ є компонентом крові з порівняно великим вмістом донорської плазми. У реципієнта з імунодефіцитом IgA введення донорської плазми, а разом з нею донорського імуноглобуліну IgA, що має алотипові відмінності з імуноглобуліном IgA реципієнта, може спричинити розвиток анафілактичного шоку. Шоку можна уникнути, якщо знати про цей феномен у хворого (реципієнта) [1, 17, 27].

Посттрансфузійні реакції на введення КТ у вигляді гіпертермічних явищ (пропасниці), алоїмунізації і рефрактерності пов'язані з утворенням у реципієнта антитіл проти антигенів гістосумісності донорських лейкоцитів, які у формі домішки містяться у КТ. За намагання упередити алоенсибілізацію при трансфузіях КТ рекомендують застосовувати фільтри для вилучення лейкоцитів із КТ, насамперед, при забезпеченні трансфузій хворим, які потребували тривалих чисельних переливань. Застосування таких фільтрів зменшувало як частоту реакції, так і гостроту їхніх проявів. Останнім часом встановлено, що сенсебілізація до донорських лейкоцитів є всього лише однією із причин післятрансфузійних реакцій. Відомі докази відносно того, що фактори, які вивільнюються у плазму при зберіганні КТ, можуть спричинювати реакції типу анафілактичних. Практика свідчить, що реакції на переливання КТ спостерігають у 1/3 хворих, причому у третини вони виникали у відповідь на першу трансфузію. Сенсебілізація до трансфузій виникає і розвивається з однаковою частотою як у жінок, так і у чоловіків [20, 21].

Реакції на трансфузії тромбоцитів можуть проявитися підвищенням температури, пропасницею, кропивницею, свербіжем, почервонінням, нудотою, блюванням, бронхоспазмом, набряком гортані, гіпотензією, тахікардією, вегетативними проявами та серцевими нападами. Такі реакції організму ідентифікують як анафілактичні, якщо їхні прояви пов'язані з IgE, а в решті випадків для означення реакції рекомендують застосовувати термін «негайна генералізована реакція». Зазвичай перші реакції на переливання є помірними (сверблячка, нудота, висипання на шкірі), а повторні трансфузії викликають негайну гостру реакцію, яка може загрожувати життю реципієнта. При цьому у 93–95% випадків виявляють анти-IgE-антитіла [27].

Відомо, що частота та гострота алергічних та анафілактичних проявів посттрансфузійних реакцій часто пов'язана зі способами отримання та зберігання КТ [5, 10, 15, 27]. КТ заготовляють в аутологічній плазмі. Клінічно можуть застосовуватись два різновиди КТ: отримані від одного донора або із пула донорської крові. Оптимальною температурою

для зберігання заготовлених тромбоцитів є 20–24 °С, що не завжди дотримується. При зміні температурного режиму, або при тривалому зберіганні КТ, лейкоцити, що присутні в концентраті, руйнуються і вивільнюються у плазму фізіологічно активні речовини. У процесі заготовки КТ за високих швидкостей центрифугування і ресуспендування відбувається uszkodження клітинних мембран [15]. Тривалі терміни зберігання компонентів крові викликають більший відсоток реакцій.

Насамперед і найчастіше у сенсебілізованих реципієнтів виявляють протилейкоцитарні антитіла, з ними асоціюють фебрильні та анафілактичні реакції різного ступеня тяжкості. Останнім часом у походженні таких реакцій продемонстрована негативна роль речовин, які накопичуються у процесі зберігання тромбоцитів – серотонін, гістамін, цитокіни, інтерлейкіни тощо. При збільшенні термінів зберігання КТ, в них зростає рівень гістаміну. Критична межа чутливості до гістаміну може досягатися за швидкого переливання КТ або при введенні великої кількості його доз. Клінічним проявом реалізації гіпергістамінемії у реципієнта буде симптоматика бронхоспазму з наявністю хрипів.

Серотонін, який абсорбується і зберігається у щільних гранулах тромбоцитів, вивільнюючись, може спричинювати симптоматику, подібну до наведеної вище. Вивільнення серотоніну і його потрапляння у кровообіг спричинює гіпотензивні реакції. Слід пам'ятати, що хімотерапевтичні засоби можуть стимулювати у хворих вивільнення серотоніну з enteroхромафінних клітин кишечника, а тому застосування трансфузій КТ на фоні їхнього призначення може супроводжуватись значною гіперсеротонінемією.

Відомі дані відносно того, що цитокіни також можуть бути факторами, які викликають посттрансфузійні реакції. Цитокіни є гормоноподібними речовинами, що виділяються лімфоцитами, макрофагами та ендотеліальними клітинами. Цитокіни є глікопротеїдами, які регулюють міжклітинні зв'язки як в нормі, так і за патологічних станів. Результати досліджень свідчать, що в плазмі КТ, які зберігались, виявляли підвищений рівень таких цитокінів, як фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6. Існує думка, що їхнім джерелом можуть бути активні моноцити, які активуються зруйнованими лейкоцитами, що, як домішка, присутні у трансфузійному середовищі. Активація моноцитів також можливо може бути пов'язана з компонентами комплементу, які викликають вивільнення цитокінів у процесі зберігання тромбоцитів. Введення незначних кількостей цитокінів під час переливання може викликати нейтрофільні зрушення лейкоцитарної формули, а високі дози одного чи комбінаційний синергізм двох видів цитокінів можуть бути причиною гіпотензивної реакції, шоку, легеневих геморагій і навіть загибелі реципієнта [26, 27].

Серйозні ускладнення при трансфузіях КТ викликає фактор, що активує тромбоцити (PAF) – ендогенний фосфоліпід, який вивільнюється різними клітинами – нейтрофільними гранулоцитами, базофілами, моноцитами, тромбоцитами та ендотелієм судинного русла. При внутрішньовенному введенні PAF відбувається різке падіння кров'яного тиску, а тому накопичення PAF-подібних речовин у трансфузійних середовищах може спричинювати тяжкі ускладнення, серед яких негайні генералізовані реакції [20, 21].

Небезпечним і тяжким ускладненням у гемотерапії, зокрема при застосуванні КТ, є асоційоване з трансфузією гостре uszkodження легень (TRALI-синдром) [26]. На відміну від реакції на цитокіни, що виникає на початку трансфузії КТ чи іншого гемокомпонентного середовища, TRALI-синдром проявляється протягом від 1 до 6 год, характеризується гострим респіраторним дистресом, тяжким

двостороннім набряком легень і гіпоксемією. Вважають, що TRALI-синдром асоціюється з пасивним перенесенням реципієнту антитіл від донорів, частіше від жінок-донорів, які мали декілька пологів. Донорські антитіла взаємодіють при TRALI з лейкоцитами реципієнта у незвичайній імуноопередкованій реакції.

Отже, у процесі застосування трансфузій КТ переважна більшість побічних алергічних і анафілактичних реакцій пов'язана з донорськими факторами, якістю КТ, а також деякими факторами самого реципієнта. Для пом'якшення алергічних проявів рекомендують премедикацію антигістамінними засобами.

КТ завжди містить певну кількість імунокомпетентних та імуноагресивних Т- і В-лімфоцитів, а тому завжди існує ризик виникнення такого ускладнення, як «трансплантат проти хазяїна» у хворих з тяжкими імунодефіцитними станами, реципієнтів кісткового мозку, хворих на лімфому Ходжкіна, пухлини (особливо за станів після високодозової хімотерапії і променевого лікування). Для запобігання реакції «трансплантат проти хазяїна» рекомендують перед трансфузією опромінювати КТ у дозі 1500–5000 рад [20, 21].

Бактеріальне забруднення КТ може бути причиною виникнення септичного стану у реципієнта. Особливістю зберігання КТ обмежують термін використання через можливість бактеріальної контамінації і загрозу виникнення посттрансфузійного бактеріального ендотоксичного шоку [10]. Для запобігання даного ускладнення рекомендують дотримуватися інструкцій з приготування, зберігання, транспортування компонентів крові, зокрема КТ [2, 3, 5].

Трансфузія КТ може бути одним із шляхів передачі інфекційних агентів, які іноді присутні в крові донора [19–21, 25]. Інфекційні захворювання є досить частим і грізним ускладненням, що виникає при застосуванні гемокомпонентної терапії. За частотою інфекційні ускладнення поступаються тільки ускладненнями імунологічної природи. Вірогідність передачі інфекційних агентів з компонентами крові значно вплинуло на лікарську тактику щодо гемокомпонентної терапії. Застосування компонентів крові ретельно обґрунтовується, і як метод лікування застосовується тільки у тому разі, коли нестачу формених елементів крові можна поповнити їхньою трансфузією. У трансфузійній практиці лікарі намагаються застосовувати препарати (а не компоненти) крові, біологічна, і насамперед, вірусологічна безпека яких може бути гарантована технологією їх виготовлення [20, 21].

З трансфузіями концентрату тромбоцитів можуть передаватися паразитарні інфекції, такі, як сифіліс, фрамбезія, малярія, токсоплазмоз, філяріоз, бруцельоз, тріпаносомоз тощо. Існує великий ризик інфікування під час трансфузій КТ наступними агентами:

- віруси імунодефіциту людини (ВІЛ);
- гепатитів (А, В, С, D, E, F, G, TTV, SEN-V);
- людським лімфотропним вірусом тип I (HTLV-I), який може викликати Т-клітинний лейкоз і захворювання, що проявляються симптоматикою ураження центральної нервової системи;
- людським лімфотропним вірусом тип II (HTLV-II), з яким пов'язують розвиток лімфом у людини;
- парвовірусом В19, який може викликати аплазію еритроцитів;
- вірусом Епштейна-Барр, з яким пов'язана клініка посттрансфузійного мононуклеозу;
- цитомегаловірусом (CMV), який присутній у більшості донорів (понад 50%) і за певних умов може спричинювати значне пригнічення імунної системи зі смертельними наслідками або викликати CMV-гепатит;

- віруси герпесу простого, які можуть викликати генералізоване герпетичне ураження слизових оболонок, нервової системи, органа зору тощо;
- віруси Коксаки, ЕСНО, жовтої лихоманки, геморагічних лихоманок, лихоманки Денге.

Не дивлячись на впровадження у практику нових методів тестування крові донорів на маркери гепатитів, ризик їхнього виникнення після гемотрансфузії становить у середньому від 2 до 5% усіх реципієнтів. З трансфузією КТ вірогідне передавання від донора реципієнту і паразитарних інфекцій, зокрема малярії, токсоплазмозу, бруцельозу тощо [20, 21].

Існує велика група інфекційних захворювань, які також теоретично можуть передаватися із компонентами крові, але на сьогодні немає достатніх знань або переконливих доказів щодо гемотрансмісивного шляху їх передавання. Це група інфекцій, про які говорять як можливо значущі у майбутньому гемотрансмісивні захворювання. Це, насамперед, всі бактеріальні інфекції, збудники яких можуть утворювати L-форми (туберкульоз, лептоспіроз тощо), віруси низької лихоманки, енцефалітів, менінгітів тощо. Актуальності набуває проблема трансфузіологічного шляху передавання пріонів. Безперечно, що на сьогодні ще невідомо багато гемотрансмісивних захворювань, а тому зважаючи на ризик їхнього виникнення, гемокомпонентну терапію слід застосовувати тільки за показаннями, зокрема призначати КТ.

Коротко зупинимось на деяких технічних сторонах забезпечення успішного переливання КТ. Отже, КТ, який доставляють у відділення за заявкою лікаря, повинен мати таке саме маркування, як і інші трансфузійні засоби (еритроцитна маса, плазма). У паспортній частині має бути зазначена кількість тромбоцитів у даному контейнері. Їх підраховують після закінчення отримання. Важливо, щоб тромбоцити були отримані від донора, який не вживав напередодні алкоголю чи лікарських засобів, які мають властивості дезагрегантів (ацетилсаліцилова кислота, пентоксифілін тощо). Безпосередньо перед трансфузією КТ лікар ретельно перевіряє маркування контейнера, його герметичність, ідентичність груп крові донора і реципієнта за системою антигенів АВ0 та резус. Якісну повноцінність і придатність КТ оцінюють за фактами відсутності мікроагрегатів, наявності ефекту рівномірного заломлення світла – перламутрового мерехтіння. Конкретні показання для переливання тромбоцитів установлює лікар на підставі динаміки клінічної картини захворювання, аналізу причин тромбоцитопенії і ступеня її вираженості. Показання до трансфузії КТ мають бути чітко обґрунтовані [20, 21, 28].

Останнім часом щорічно в Україні заготовляють до 30 тис. доз КТ, із них 1/3 – за відповідною методикою із 500 мл консервованої крові, решту – шляхом аферезу. Використовується у лікувально-профілактичних закладах 84% (25 тис. доз) заготовленого КТ [14].

ВИСНОВКИ

Отже, при переливанні концентрату тромбоцитів (КТ) можуть виникати різноманітні реакції та ускладнення, появі яких, у більшості випадків, можна запобігти застосуванням сучасних методів отримання концентрату, зменшенням присутності в ньому інших клітин, особливо лімфоцитів, правильним підбором і обстеженням донора, дотриманням умов зберігання КТ, проведенням доступного спектра скринінгових досліджень на наявність збудників гемотрансмісивних інфекцій.

Вивчення патогенезу різноманітних реакцій та ускладнень, що виникають при переливанні КТ у хворих, і розробка ефективних заходів запобігання їхнього виникнення є перспективним напрямком наукових досліджень.

Надлежащее клиническое применение концентрата тромбоцитов

С.В. Выдыборец, Ю.Ю. Дерпак, Ю.Ю. Попович

В статье изложены современные данные об осложнениях, возникновение которых возможно при применении концентрата тромбоцитов (КТ) в клинической практике. Наводится структура осложнений, анализируются их причины. Обсуждаются технические стороны оптимального обеспечения трансфузий КТ.

Ключевые слова: концентрат тромбоцитов, тромбоциты, лечение, осложнения, трансфузия.

Appropriate clinical application of thrombocytes concentrate

S.V. Vydyborets, Yu.Yu. Derpak, Yu.Yu. Popovich

The article contains current data on complications developing in the wake of employing thrombocytes concentrate in clinical settings. Complication patterns are submitted, causes thereof are analyzed. Technical aspects are discussed of optimum measures to be implemented in transfusions of the thrombocytes concentrate.

Key words: thrombocytes concentrate, thrombocytes, treatment, complication, transfusions.

Сведения об авторах

Выдыборец Станислав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

Дерпак Юрий Юрьевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

Попович Юрий Юрьевич – Ужгородский национальный университет, 9900, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46; тел.: (063) 654-67-89

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ayupova R., Sultanbaev U., Zhiburt E. 2017. Effectiveness of multiple platelet transfusion. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europa.* 3(1): 30-7.
2. AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 30th ed. AM ASSN BLOOD, 2016: 120 p.
3. AABB Technical Manual. 2014. Fung MK. (ed.) 18th ed. AABB Press: Bethesda, Maryland: 1044 p.
4. Cooper N., Bein G., Heidinger K. et al. 2016. A bead-based assay in the work-up of suspected platelet alloimmunization. *Transfusion.* 56(1): 115-18.
5. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Recommendation No. R (95) 15. – 19th ed. – European directorate for the Quality of medicines & HealthCare: Strasbourg, 2017: 540 p.
6. Hauck-Dilmi B., Ruppel R., Zimmermann R. et al. 2016. Transfusion-related alloimmune neutropenia with no pulmonary complications: one donor – five cases. *Transfusion.* 56 (1): 84-90.
7. Heyman MR., Schiffer CA. 1990. Platelet transfusion therapy for the cancer patient. *Semin. Oncol.* 17(2): 198-209.
8. Hematology: national guide. 2015. Rukavitsyn OA. (ed.). Moscow: GEOTAR-Media: 776 p.
9. Jatzalauk G., Althaus K., Strobel U. et al. 2016. Flucloxacillin-induced immune thrombocytopenia. *Transfusion.* 56(1): 67-72.
10. McCullough J., Goldfinger D., Gorlin J. et al. 2015. Cost implications of implementation of pathogen-inactivated platelets. *Transfusion.* (55)10: 2312-20.
11. Marik P. E., Corwin H. L. 2008. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 36(9): 2667–74.
12. Marshall AL, Goodarzi K., Kuter D.J. 2015. Romiplostin in the management of the thrombocytopenic surgical patient. *Transfusion.* (55)10: 2505-10.
13. Meinke S., Sandgren P., Moritberg A., et al. 2016. Platelets made HLA deficient by acid treatment aggregate normally and escape destruction by complement and phagocytes in the presence of HLA antibodies. *Transfusion.* (56)2: 370-82.
14. Perekhrestenko P., Timchenko A., Maligon O. et al. 2018. Indices of activity of blood service in Ukraine in 2017. *Kyiv: TOV "DIA":* 76 p.
15. Raynel S., Padula MP, Marks DC, Jonson L. 2015. Cryopreservation alters the membrane and cytoskeletal protein profile of microparticles. *Transfusion.* (55)10: 2422-31.
16. Riviere E., Saint-Leger M., James C. et al. 2015. Platelet transfusion and catheter insertion for plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and a low platelet count. *Transfusion.* (55)7: 1798-03.
17. Rummyantsev A., Madzaev S., Fillina N. et al. 2015. Platelet transfusion effectiveness. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europa.* 2(02): 16-24.
18. Skichter SJ. 1990. Platelet transfusion therapy. *Hematol. Clin. North Am.* 4(1): 291-311.
19. Slot E., Janssen MP, Marsjt-van der Kreek T. et al. 2016. Two decades of risk factors and transfusion-transmissible infections in Dutch blood donors. *Transfusion.* (56)1: 203-14.
20. Transfusion medicine. 2017. McCullough J. (ed.) 4th ed. Wiley Blackwell. 603 p.
21. Transfusiology: national guide. 2012. Ragimov AA. (Ed.). Moscow: GEOTAR-Media: 1184 p.
22. Vande Vusse LK., Madtes DK., Bologiano D., Watkins TR. 2016. The association between platelet transfusion and idiopathic pneumonia syndrome is unaffected by platelet product type. *Transfusion.* 56(2): 489-92.
23. Clinical oncology. A manual for the physician. 2007. Ed. by M. A. Volkova. 2nd edition, updated. Moscow: Meditsina Publishers: 1120 p.
24. Vahanova T., Gerasimchyk P. 2017. Clinical Transfusiology, management of blood components and preparations for patients. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europa.* 4(3): 653-660.
25. Vydyborets S. V. 2018. West Nile virus infection is a new type of hemotransfusion infection. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europa.* 4(1): 85-90.
26. Vydyborets SV., Andriiaka AO. 2016. Syndrome of transfusion acute lung injury. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europa.* 2(4): 473-84.
27. Vydyborets SV., Gaidukova SN. 2017. Posttransfusion reactions and complications. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europa.* 3(1): 67-81.
28. Vydyborets SV., Gaidukova SN., Muliarchuk OV. 2018. Platelets: structure and function. *Family medicine.* 2(76): 103-8.
29. Waterman YR., Kapp LM., Munday A. et al. 2016. Transfusion-induced alloimmunization and platelet refractoriness in a mouse model: mechanism and intervention. *Transfusion.* 56(1): 91-100.

Статья поступила в редакцию 28.11.2018