

## Переливание эритроцитов резус-положительным реципиентам

Н.Н. Судейкина, Г.М. Галстян, А.А. Казаринова, Ю.А. Леднев, В.М. Городецкий

Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

### Резюме

Проведен анализ переливания резус-положительных эритроцитов резус-положительным реципиентам. Показано значение определения фенотипа системы резус при переливании эритроцитов резус-положительным реципиентам. Представлены клинические наблюдения осложненных, возникших при переливании эритроцитов без учета резус-фенотипа донора и реципиента.

### Введение

Переливание эритроцитов с целью коррекции анемии является неотъемлемой частью лечения больных в гематологической клинике. За месяц лечения каждый из них получает, в среднем, 1350 мл эритроцитосодержащих сред [1]. В связи с этим проблема предупреждения и борьбы с гемотрансфузионными осложнениями является крайне актуальной для гематологического стационара.

Основу современной науки о переливании компонентов крови заложил К. Landsteiner, открыв в 1901 г. систему группы крови АВО, а спустя еще четыре десятилетия – систему резус. К. Landsteiner, А. Wiener в 1940 г. установили, что при иммунизации кроликов эритроцитами обезьян *Macacus rhesus* сыворотка кроликов приобрела способность агглютинировать эритроциты не только этих обезьян, но и большинства людей. Так было открыто существование в

Таблица 1. Соответствие антигенов номенклатуры Виннера и Фишера-Рейса [3, 5].

Номенклатура Винера	Номенклатура Фишера-Рейса
Rh-Hr*	D-d*
rh'-hr'	C - c
rh''-hr''	E - e

Примечания. \* - D или Hr- гипотетический антиген, существование которого не доказано.

### Summary

#### Transfusion of red blood cells to the rhesus-positive recipients

N.N. Sudeikina, G.M. Galstian, A.A. Kasarinova, Yu.A. Lednev, V.M. Gorodetski

The analysis of transfusion of rhesus-positive red blood cells to the positive rhesus recipients is carried out. The importance of definition of rhesus phenotypes of donors and recipients is shown. The case reports are submitted; in which the complications observed at transfusion without the account on rhesus phenotypes are described.

эритроцитах агглютиногена, получившего название резус-фактора. В дальнейшем выяснилось, что представление о резус-факторе не может быть ограничено одним только агглютиногеном Rh. Было установлено существование самостоятельной эритроцитарной системы резус, включающей пять антигенов, из которых три условно обозначены прописными буквами D, C, E ("большие" антигены или антигены Rh), а два – строчными c и e ("малые" антигены или антигены hr). Существование шестого антигена (d или Hr) не доказано, т.к. не получены антитела против него (гипотетический антиген) [2, 3, 4] (табл. 1).

Таким образом, система резус представлена 5 антигенами, которые передаются по наследству, не меняются в течение жизни и встречаются в эритроцитах в виде одного из 28 возможных сочетаний. Фенотипически в зависимости от количества генов, по которым он

гомозиготен, каждый человек содержит от 2 до 5 антигенов системы резус. Генотипическая формула изображается пятью буквами, например, С $\bar{c}$ DE $\bar{e}$ .

Всё в настоящее время известно 23 системы групп крови, содержащие 194 антигена [6]. При переливании эритроцитов нет необходимости определять антигены всех систем, поскольку, с одной стороны, невозможно подобрать донора, одноименного с реципиентом по всем системам, а с другой, иммуногенность многих из известных антигенов невелика и ею можно пренебречь [2, 5]. Инструкциями по иммуносерологии предусматривается совместимость по трем антигенам – А, В, D – для резус-положительных реципиентов и по пяти антигенам – А, В, D, С, Е – для резус-отрицательных реципиентов [5, 7]. В ряде инструктивных материалов указывается, что группа крови должна быть одноименной с кровью реципиента в отношении резус-принадлежности [5], а по витальным показателям до 500 мл резус-отрицательных эритроцитов можно перелить реципиенту без учета его резус-принадлежности [7]. Способно ли выполнение этих требований предупредить сенсибилизацию больного и возможные трансфузионные осложнения по антигенам системы резус? Среди клиницистов бытует опасное упрощенное представление о том, что резус-положительным реципиентам можно безопасно переливать резус-отрицательные эритроциты. Об опасности подобной трансфузионной тактики, а также об осложнениях, которые могут возникнуть при переливании резус-положительным реципиентам даже резус-положительных эритроцитов, известно мало.

Цель настоящей работы – показать значение определения фенотипа по системе резус донора и реципиента при переливании эритроцитов.

#### **Материалы и методы**

В ретроспективном исследовании были изучены истории болезни 20 больных, поступивших в отделение реанимации Гематологического научного центра Российской академии медицинских наук (ГНЦ РАМН) в период с марта 2001 г. по декабрь 2002 г., у которых возникли проблемы при переливании эритроцитов в связи с несовместимостью по резус-фактору. Регистрировали длительность заболевания, причины перевода больных в реанимационное отделение, количество гемотрансфузий, время

установления фенотипа по системе резус, осложнения, возникшие при переливании эритроцитов, несовместимых по системе резус.

Группу крови и резус-принадлежность определяли на плоскости с помощью цоликлонов анти-А, анти-В, анти-D (фирма "Гематолог", Россия) лечащие врачи при поступлении пациента в стационар. Подтверждение группы крови по АВО и резус-фактора осуществляли в лаборатории серологии ГНЦ РАМН с помощью цоликлонов анти-А, анти-В, анти-D ("Гематолог", Россия) на плоскости.

Статистический анализ. Данные выражены в виде: среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка.

#### **Результаты**

Наблюдались больные следующими заболеваниями: острый миелоидный лейкоз (6), аутоиммунная гемолитическая анемия (1); сублейкемический миелоз (2); лимфосаркома (3); фолликулярная лимфома (1), сепсис (3); рак лёгкого (1); хронический гломерулонефрит в стадии хронической почечной недостаточности (2), апластическая анемия (1). Причинами перевода в реанимационное отделение были: у 17 человек острая дыхательная недостаточность и сепсис, у 2 – массивное кровотечение, у 1 – острый внутрисосудистый гемолиз. Длительность заболевания до перевода в реанимационное отделение колебалась от недели до 2 лет (в среднем, 23,1 $\pm$ 9,0 мес.) (табл. 2). Все больные были положительными по резус-фактору (табл. 2). Ни у одного из пациентов до поступления в отделение реанимации не был определен фенотип резус-фактора, несмотря на это, всем за время болезни было произведено 3 и более трансфузий эритроцитосодержащих сред (табл. 2). У 2 обследованных больных отмечено появление "темной" мочи после переливания эритроцитов, у 3 – ознобы, повышения температуры тела, у 16 больных выявлена химера по одному из антигенов системы резус, у 4 – неэффективность трансфузий, у 1 больного обнаружены анти- $\bar{c}$  антитела (табл. 2).

Следующие клинические наблюдения иллюстрируют осложнения, которые возникали при переливании эритроцитов, несовместимых по одному из антигенов системы резус.

#### **Клиническое наблюдение 1**

Больной Е., 59 лет, в течение 8 лет страдал сублейкемическим миелозом. Поступил для проведения аденомэктомии по поводу доброкачественной гиперплазии предстатель-

ной железы. До госпитализации гемотрансфузий больному не проводилось. При обследовании до операции выявлены умеренная анемия (гемоглобин – 115 г/л), тромбоцитопения ( $123 \times 10^9/\text{л}$ ), резко сниженная агрегация тромбоцитов (с АДФ – 7%, с ристомидином – 5%), лейкоцитоз ( $12,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Операция прошла без осложнений, кровопотеря составила 400 мл, однако послеоперационный период осложнился инфекцией мочевых путей (в посевах мочи – *Enterococcus faecium* в титре  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл), геморрагическим синдромом: отмечалось промокание кровью повязки в области цистостомы, макрогематурия, из мочевого пузыря отмывались сгустки крови. Спустя 9 суток после операции у пациента развилась выраженная анемия (гемоглобин – 36 г/л), в связи с чем было принято решение о переливании ему эритроцитов. Группа крови больного – А (II) резус-положительная, фенотип резус-фактора не определялся. Всего на 9-ые, 10-ые и 11-ые сутки после операции пациенту было перелито 4 дозы эритроцитов А (II) резус-положительных. Фенотип перелитых эритроцитов был: CcDdEe (2 дозы), CCDdEe (1 доза), фенотип 1 дозы эритроцитов не определялся. Согласно записям в истории болезни, перед трансфузией проводились пробы на совместимость. Несмотря на это, при всех переливаниях у пациента отмечались ознобы, повышения температуры тела до  $40^\circ\text{C}$ , одышка, бронхоспазм.

Обращало на себя внимание также отсутствие прироста эритроцитов и гемоглобина крови после переливаний. Пятая трансфузия эритроцитов была произведена ночью на 12-ые сутки после операции. Показанием к ней явилась выраженная анемия (гемоглобин – 34 г/л), сохраняющийся геморрагический синдром.

В связи с отсутствием резус-положительных эритроцитов больному были перелиты эритроциты группы А (II) резус-отрицательные. Как и при предыдущих трансфузиях, согласно записям в истории болезни, перед переливанием были проведены все пробы на совместимость. Однако уже во время переливания состояние больного резко ухудшилось: появились высокая лихорадка до  $40^\circ\text{C}$ , возбуждение, беспокойство, одышка ( $40 \text{ мин.}^{-1}$ ), тахикардия ( $140 \text{ уд./мин.}$ ), гипертензия ( $190/90 \text{ мм рт. ст.}$ ). В легких стали выслушиваться сухие свистящие хрипы, удлиненный выдох, по эпигастостоме стала поступать моча насыщенно бурого цвета. В свя-

зи с резким ухудшением состояния больной был переведен в реанимационное отделение.

При поступлении состояние пациента было крайне тяжелым: возбужден, одышка до 37 в 1 мин. дыхательных движений, тахикардия до 140 в 1 мин., АД  $190/100 \text{ мм рт. ст.}$  При обследовании обращали на себя внимание выраженная анемия (гемоглобин – 41 г/л), лейкоцитоз  $21 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения ( $67 \times 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе крови: креатинин –  $0,23 \text{ ммоль/л}$ , калий –  $6,2 \text{ ммоль/л}$ , натрий –  $140 \text{ ммоль/л}$ , гипербилирубинемия за счет свободной фракции (общий –  $77 \text{ мкмоль/л}$ , свободный –  $49 \text{ мкмоль/л}$ , связанный –  $28 \text{ мкмоль/л}$ ). По данным исследования свертывания крови – ДВС-синдром: активированное частичное тромбопластиновое время – 50 сек. (норма – 34 сек.), протромбиновый индекс – 34%, тромбиновое время – 16 сек. (норма – 14 сек.), фибриноген – 4 г/л, резко положительный этаноловый тест, XIIa-зависимый фибринолиз – 270 мин. (норма – 4-12 мин.). При исследовании газов артериальной крови – декомпенсированный метаболический ацидоз ( $\text{pH} = 7,262$ , парциальное давление углекислого газа ( $\text{PaCO}_2$ ) =  $10,3 \text{ мм рт. ст.}$ , дефицит буферных оснований (BD) =  $-25,9 \text{ ммоль/л}$ ,  $\text{HCO}_3^- = 4,7 \text{ ммоль/л}$ ), насыщение гемоглобина кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) = 99%, гиперлактатемия ( $4,5 \text{ ммоль/л}$ ). Спустя 2 часа артериальная гипертензия сменилась гипотензией до  $60/30 \text{ мм рт. ст.}$ , у больного развились олигурия, кома, он был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Таким образом, при поступлении у больного имелись клинические проявления шока, генез которого был неясен. Дежурный реаниматолог заподозрил септический шок, возникший вследствие уросепсиса. Были начаты противошоковые мероприятия: инотропная поддержка (допамин, норадреналин), массивная антибактериальная терапия (имипенем, ванкомицин, флюконазол). Однако дальнейшее течение заболевания и обследование больного не подтвердили диагноз септического шока. Уже через 4 часа после перевода в реанимационное отделение уровень калия повысился до  $8,7 \text{ ммоль/л}$ , мочевой кислоты – до  $1150 \text{ ммоль/л}$ , при этом уровень креатинина оставался прежним. Гемоглобин в крови не определялся. При центрифугировании плазма крови имела "лаковую" окраску. Это позволило заподозрить массивный внутрисосудистый гемолиз. При исследовании уровень свободного гемоглобина плазмы соста-

Таблица 2. Характеристика больных и последствия переливания эритроцитов, несовместимых по одному из антигенов системы резус.

№	Возраст, годы	Диагноз	Критические синдромы	Фенотип	Группа крови по АВО	Длительность болезни	Кол-во трансфузий	Последствия трансфузий
1	59	СЛМ	Гемолиз	CCDee	A(II)	8 лет	5	анти-с антитела, гемолиз
2	37	ХГН, ХПН	Сепсис	CcDee	B(III)	10 лет	>5	лихорадка, ознобы, неэффективность трансфузий
3	68	ОМЛ	ОДН	CcDee	A(II)	2 мес.	>5	ознобы, образование химеры
4	44	ОМЛ	ОДН	CcDee	B(III)	3 мес.	>5	ознобы, неэффективность трансфузий
5	29	СЛМ	ОДН	CcDee	A(II)	4 мес.	>5	образование химеры
6	35	сепсис	ОДН, ОПН	CcDee	O(I)	1 мес.	>5	образование химеры
7	66	ХГН, ХПН	ХПН, ЖКК	CcDee	A(II)	5 лет	>5	образование химеры
8	62	Рак легкого	ОДН	CcDee	A(II)	5 мес.	4	образование химеры
9	86	сепсис	ОДН	CcDee	B(III)	1 мес.	>5	образование химеры
10	59	АИГА	Гемолиз	ccDEe	O(I)	2 нед.	3	появление «темной мочи»
11	59	ЛС	Септический шок	ccDEe	A(II)	6 мес.	>5	образование химеры
12	23	ЛС	ОДН	CCDee	A(II)	1 год	>5	образование химеры
13	48	ЛС	Септический шок	CCDEe	A(II)	5 лет	>5	образование химеры, неэффективность трансфузий
14	22	ОМЛ	ОДН	CCDee	A(II)	3 мес.	>5	образование химеры
15	25	АА	ЖКК, сепсис	CcDee	A(II)	1 год	>5	образование химеры
16	45	ОМЛ	ОДН	CcDee	B(III)	1 мес.	2	образование химеры
17	48	ФЛ	ОДН	CCDee	A(II)	8 мес.	>5	образование химеры, появление «темной мочи», гемолиз, неэффективность трансфузий
18	47	ОМЛ	ОДН	CcDee	A(II)	1 мес.	>5	образование химеры
19	29	сепсис	ОДН, ОПН	CcDee	A(II)	7 дней	3	образование химеры
20	72	ОМЛ	ОДН, ОПН	CCDee	O(I)	14 дней	3	образование химеры

Примечания. СЛМ – сублейкемический лейкоз, ХГН – хронический гломерулонефрит, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия, ЛС – лимфосаркома, АА – апластическая анемия, ФЛ – фолликулярная лимфома.



нора резус-положительному реципиенту, у которого отсутствуют антигены  $\bar{c}$  или  $\bar{e}$  (например, реципиенту с фенотипом  $CCD\bar{e}\bar{e}$  или  $\bar{c}\bar{c}DEE$ ), либо даже от резус-положительного донора резус-положительному реципиенту, у которого нет одноименных антигенов. Иммуногенная активность других антигенов системы резус существенно ниже и может быть неодинаковой по отношению к лицам с различной резус-принадлежностью крови [8]. По отношению к резус-положительным реципиентам иммуногенность минорных антигенов убывает в следующем ряду:  $\bar{c} > E > \bar{e} > C$  [8]. В отношении резус-отрицательных реципиентов соотношение сенсibiliзирующей силы антигенов выглядит:  $C > E$  [8].

В результате несовместимых трансфузий по одному из антигенов системы резус эритроцитов образуются полные и/или неполные антитела. Полные (бивалентные) резус-антитела относятся к классу иммуноглобулинов M, обладают способностью непосредственно склеивать резус-положительные эритроциты в пробирке в реакции солевой агглютинации. Они встречаются редко. Неполные (моновалентные) резус-антитела образуются чаще, чем полные резус-антитела [1, 2]. Неполные антитела относятся к классу иммуноглобулинов G и характеризуются способностью фиксироваться к резус-положи-

тельным эритроцитам, не вызывая их склеивания. Это не означает, что второй активный центр на их молекуле отсутствует – он мало авиден или замаскирован. Они фиксированы на эритроцитах, но не склеивают их из-за ионного облака вокруг последних. Отталкивание отрицательно заряженных эритроцитов противодействует притяжению эритроцитов, вызываемому неполными антителами. Добавление коллоидного раствора (альбумина, желатина, полиглобулина) ведет к рассеиванию ионного облака и агглютинации эритроцитов, на которых фиксированы антитела [2].

Для предупреждения несовместимости по резус-антигенам при переливании эритроцитов врачу предписывается, перепроверив группу крови больного по D антигену, провести пробу на совместимость с 33% полиглобулином, которая позволяет выявить наличие неполных антител в крови у реципиента и предупредить гемотрансфузионное осложнение. В качестве обязательного теста перед переливанием эритроцитов предлагается выполнять непрямую пробу Кумбса [7]. Однако пробы, предназначенные для выявления неполных антител (непрямая реакция Кумбса, пробы с желатином, полиглобулином, альбумином), направлены на выявление уже существующих неполных анти-

Таблица 3. Распределение доноров и реципиентов по группам системы резус в зависимости от фенотипа (составлено по материалам М.А. Умновой [3]).

Доноры	Фенотип	Частота в популяции, %	Реципиенты
Резус-положительные (Rh+)	$CcDE\bar{e}$	15,85	Резус-положительные (Rh+)
	$CCDE\bar{e}$	0,09	
	$CcDEE$	0,17	
	$CCDEE$	крайне редко	
	$CcDee$	37,68	
	$CCDee$	15,52	
	$\bar{c}\bar{c}DE\bar{e}$	11,51	
	$\bar{c}\bar{c}DEE$	3,07	
	$\bar{c}\bar{c}Dee$	2,05	
	$C\bar{c}DEE$	крайне редко	
Резус-отрицательные (Rh-)	$Ccdee$	0,08	Резус-отрицательные (Rh-)
	$CCdee$		
	$CcdEe$		
	$CCEE$		
	$\bar{c}\bar{c}dEe$		
Резус-отрицательные (Rh-)	$\bar{c}\bar{c}dEE$	0,26	Резус-отрицательные (Rh-)
	$\bar{c}\bar{c}dEE$	крайне редко	
Резус-отрицательные (Rh-)	$\bar{c}\bar{c}dee$	12,36	



аутоиммунный, обусловленный лимфопролиферативным заболеванием. Описан случай тяжелого внутрисосудистого гемолиза, возникшего на 12-е сутки после переливания 4600 мл эритроцитов и приведшего к смерти больной с травматическим разрывом грудного отдела нисходящей аорты. При серологическом исследовании было установлено, что причиной гемолиза послужило образование антител анти-Е и анти-с [12]. Хотя иммуногенность антигена Е менее выражена, чем с, сенсбилизация по этому антигену также может привести к тяжелым гемотрансфузионным осложнениям. В наших наблюдениях переливание эритроцитов без учета антигена Е сопровождалось лишь химеризмом и неэффективностью трансфузий. В то же время описана гемолитическая реакция на трансфузию эритроцитов, обусловленная анти-Е антителами [9]. Среди жителей Японии, которым была перелита более чем одна доза эритроцитов (200 мл), анти-Е антитела выявлены в 4,7% случаев, а анти-с антитела – в 1,4% [13].

В ГНЦ РАМН уже давно проводится фенотипирование по резусу всех заготавливаемых донорских эритроцитов. Определение резус-фенотипа пациентов, нуждающихся в гемотрансфузиях, позволило бы подобрать им эритроциты соответствующего фенотипа, значительно снизив тем самым число гемотрансфузионных осложнений [14]. Поэтому мы считаем целесообразным внедрение в трансфузионную практику следующих мероприятий:

1. Определение резус-фенотипа должно быть включено в число обязательных исследований при поступлении пациента в стационар. Подобное обследование не должно значительно увеличить нагрузку на лабораторию серологии, поскольку оно может производиться лишь при первом поступлении больного.

2. Определение резус-фенотипа при повторных госпитализациях не производится, а лишь указываются определенный ранее фенотип и дата исследования. Повторные определения резус-фенотипа и антител к системе резус должны выполняться лишь при возникновении специальных показаний, например, при появлении реакций на переливание эритроцитов, неэффективности трансфузий и т.д.

3. Необходимо создать компьютерную базу данных, содержащую информацию о групповой принадлежности крови пациентов и их резус-фенотипе, которая была бы круглосуточно

доступна, чтобы ею могли воспользоваться лечащие и дежурные врачи при повторных плановых и экстренных поступлениях пациентов в стационар.

4. ГНЦ РАМН является не только научным и лечебным, но и методологическим центром. Поэтому обязательное указание резус-фенотипа пациентов в медицинской документации, в выписках из их историй болезни позволило бы не только уменьшить число осложнений при лечении по месту жительства, но и имело бы образовательное значение.

5. Существующее в настоящее время деление крови на резус-положительную и резус-отрицательную дает упрощенное представление о системе резус и является одним из источником гемотрансфузионных ошибок. Внедрение обязательного фенотипирования по антигенам системы резус крови доноров и реципиентов позволяет производить трансфузии эритроцитов с учетом их антигенной структуры по системе резус.

#### **Благодарность**

*Авторы выражают благодарность Р.С. Каландарову и Г.К. Орловой за помощь в работе.*

Поступила 20.06.03 г.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Шумилова Л.Л. Усовершенствованные технологии получения компонентов крови. Дисс. .... канд. мед. наук. М. 2003.
2. Справочник по переливанию и кровезаменителям. Под ред. О.К. Гаврилова. М. Медицина. 1982. - 304 с.
3. Групповые системы крови человека и гемотрансфузионные осложнения. Под ред. М.А. Умновой. М. «Медицина». 1989. - 160 с.
4. Донсков С.И. К 100-летию открытия групп крови. Проблемы гематологии и переливания крови. 2000ж № 4: 42-43.
5. Башлай А.Г., Донсков С.И. Иммуносерология (нормативные документы). МЗ РФ, ГНЦ РАМН. М. 1998 г. 196 с.
6. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. СПб. Изд-во «Питер». 2000. – 320 с.
7. Об утверждении инструкции по применению компонентов крови. Приказ № 363 от 25 ноября 2002 г. МЗ РФ. М. 2002 г.
8. Мороков В.А. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных минорными антигенами эритроцитов (научное и методическое обоснование). Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М. 1992.



