

Результаты клинического применения патоген-редуцированной эритроцитной взвеси у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями

И.Б. Кумукова, П.Е. Трахтман, Н.Н. Старостин, Л.Ж. Кадаева, О.А. Чайкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Проблема гемотрансмиссивных инфекций сохраняет актуальность в практической трансфузиологии. Технологии редукции патогенов (ТРП) обеспечивают превентивный подход в отношении широкого спектра трансфузионно-опасных инфекций. ТРП нашли широкое применение при клиническом использовании ряда компонентов крови, однако возможности использования данных технологий для обработки эритроцитсодержащих компонентов не изучены. Целью работы был сравнительный анализ клинической эффективности трансфузий патоген-редуцированной и гамма-облученной эритроцитной взвеси у пациентов детского возраста с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями. Проведен анализ 70 трансфузий эритроцитных взвесей (ЭВ) в двух группах пациентов детского возраста с онкологическими и гематологическими заболеваниями (35 трансфузий патоген-редуцированной ЭВ и 35 трансфузий гамма-облученной ЭВ). Исследованы параметры клинической эффективности: прирост гемоглобина и гематокрита после трансфузии, интервал между трансфузиями, частота и тяжесть посттрансфузионных реакций. Проведена оценка наличия корреляции между приростом гемоглобина и гематокрита с возрастом, массой тела пациента, концентрацией гемоглобина и гематокрита пациента до трансфузии, объемом трансфузии, дозой гемоглобина и скорректированной дозой гемоглобина, полученной за трансфузию. Исследование показало клиническую эффективность и безопасность сравниваемых ЭВ. Прирост гемоглобина, гематокрита, частота и тяжесть посттрансфузионных реакций, а также интервал между трансфузиями не отличались в двух группах пациентов. Использование патоген-редуцированной ЭВ не приводило к активации иммунного ответа. У пациентов, получавших патоген-редуцированную ЭВ, была обнаружена корреляционная связь между приростом гемоглобина и гематокрита с дозой и скорректированной дозой гемоглобина, полученной за трансфузию. Эффективность и безопасность патоген-редуцированной ЭВ представляются не хуже, чем гамма-облученной ЭВ, при условии использования ЭВ в течение 14 дней хранения.

Ключевые слова: технологии редукции патогенов, трансфузионная поддержка, педиатрические трансфузии, онкологические заболевания, гематологические заболевания

Кумукова И.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (4): 43–50.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-43-50

Контактная информация:

Кумукова Ирина Борисовна,
врач-трансфузиолог НМИЦ детской
гематологии, онкологии и иммуноло-
гии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570
E-mail: irina_kumukova@mail.ru

Results of clinical application of pathogen-reduced red blood cell suspension in children with oncological and hematological diseases

I.B. Kumukova, P.I. Trakhtman, N.N. Starostin, L.J. Kadaeva, O.A. Chaykina

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

The problem of blood-borne infections remains relevant in transfusion medicine. Pathogen reduction technologies (PRT) provide a preventive approach to a wide range of transfusion-transmitted infectious diseases. To date, PRT widely used for a number of blood components, however, the use of these technologies for the treatment of erythrocyte-containing components has not been studied. Objective: to conduct a comparative analysis of the clinical efficacy of transfusions of pathogen-reduced and gamma-irradiated erythrocyte suspension in pediatric patients with various oncological and hematological diseases. Seventy transfusions of red blood cell suspensions (RBC-S) (35 transfusions of pathogen-reduced RBC-S and 35 transfusions of gamma-irradiated RBC-S) in pediatric patients with oncological and hematological diseases were analyzed. Clinical efficacy parameters such as the hemoglobin and the hematocrit increment after transfusion, the interval between transfusions, the frequency and severity of transfusion reactions were estimated. We also evaluated the correlation between the hemoglobin and the hematocrit increment with age, patient's body weight, the hemoglobin concentration and patient's hematocrit before transfusion, the volume of transfusion, the hemoglobin dose and the adjusted hemoglobin dose received for transfusion. We found that the clinical efficacy and safety of RBC-Ss of the compared groups did not differ: the hematocrit and the hemoglobin increment, the frequency and severity of transfusion reactions, and the interval between transfusions were comparable between groups. There was no evidence of immune elimination and allo-sensibilization caused by pathogen-reduced RBC-S. In the group of patients receiving pathogen-reduced RBC-S, a correlation was found between the increase in the hemoglobin and hematocrit values with some of the EV indices. According to our data, the spectrum of efficiency and safety indicators of pathogen-reduced RBC-S is no worse than that of gamma-irradiated RBC-S, provided that RBC-S is used for 14 days of storage.

Key words: pathogen reduction technologies, transfusion support, pediatric transfusions, oncological diseases, hematological diseases

Kumukova I.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2018; 17 (4): 43–50.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-43-50

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Irina B. Kumukova, transfusionist,
Dmitriy Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: irina_kumukova@mail.ru

Трансфузии крови и ее компонентов могут, как известно, стать источником инфекционных заболеваний. Разработано большое количество методов профилактики трансфузионной передачи инфекций: анкетирование и скрининг доноров, высокочувствительные тесты идентификации инфекционных агентов (например, NAT), высокоэффективные антисептики для обработки кожи в месте венепункции, усовершенствованные системы и технологии заготовки крови и ее компонентов, карантинизация плазмы, бактериологическое исследование компонентов крови [1]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, на сегодняшний день риск инфицирования не удается свести к нулю [2].

Актуальной проблемой остается также иммунологическая безопасность компонентов крови. К нежелательным последствиям трансфузии донорских лейкоцитов относятся: фебрильные негемолитические трансфузионные реакции (ФНГТР), аллоиммунизация к антигенам HLA с последующей рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов, посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (пТРТПХ) и посттрансфузионная иммуномодуляция [3]. Лейкоредукция снижает частоту развития, но не устраняет эти эффекты [4–5]. Облучение компонентов крови предотвращает пТРТПХ, но не влияет на другие нежелательные эффекты трансфузии лейкоцитов [6].

В последние десятилетия активно внедряются различные технологии редукции патогенов (ТРП), направленные на обеспечение инфекционной и иммунологической безопасности компонентов донорской крови. Цель всех ТРП – успешная инаktivация патогенов в крови и/или ее компонентах. Мишенью большинства современных ТРП являются нуклеиновые кислоты, а основной механизм действия – фотохимическая реакция. Именно этот тип ТРП, как было показано, оптимален для клеточных компонентов крови [7]. Однако такая обработка должна учитывать потенциально негативное воздействие на качество клеток и белков крови, то есть должна быть нетоксичной, немутагенной и неканцерогенной.

Для концентратов тромбоцитов и плазмы крови применение ТРП – рутинная процедура, но технологии, обеспечивающие доказанную эффективность и безопасность эритроцитсодержащих сред, все еще находятся на стадии разработки. Разработка ТРП для эритроцитных компонентов представляла значительные трудности из-за хрупкости самих клеток и поглощения света гемоглобином [8].

На сегодняшний день существует единственная ТРП для цельной крови, которая позволяет получить одновременно три патоген-редуцированных компонента крови. Данная технология основана на сочетанном действии рибофлавина (Рф) и ультра-

фиолета (Уф) (Рф + Уф) (*Mirasol PRT*, *Terumo BCT*, Бельгия) и уже доказала свою безопасность на плазме крови и тромбоцитных концентратах, получив маркировку Европейского соответствия – *Conformité Européenne* (CE).

Платформа технологии *Mirasol PRT* одинакова для цельной крови, плазмы и тромбоцитов и включает сочетанное действие Рф, выступающего как фотосенсибилизатор, и Уф, различия касаются лишь дозы Уф-облучения. Применение данного процесса в компонентах, содержащих эритроциты, представлялось осуществимым, поскольку используемые длины волн света находятся в области уменьшенной абсорбции гемоглобина. Хотя пиковое поглощение гемоглобина (400–450 нм) выходит за пределы спектральной области лампы технологии Рф + Уф, дозу Уф-излучения, доставляемую единицам цельной крови, рассчитывают на объем эритроцитов (Дж/мл эритроцитов) [8].

Токсикологическая безопасность Рф и его фотопродуктов широко описана в литературе [9]. Были проведены исследования для демонстрации безопасности цельной крови, обработанной Рф + Уф. Исследования *in vitro* подтвердили отсутствие токсических эффектов, неправильной активации системы комплемента и неоантигенности обработанных Рф + Уф образцов цельной крови [10]. Ни в одном эксперименте, проведенном на животных, не продемонстрировано доказательств токсичности или других проблем безопасности Рф + Уф-обработанной цельной крови и полученных из нее компонентов [10–12].

Хотя критерии эффективности редукции патогенов не являются фиксированным числом, а зависят от конкретной эпидемиологической обстановки и возможности высокочувствительного тестирования в конкретном регионе [13], в целом технология Рф + Уф продемонстрировала многообещающие результаты в контексте профилактики передачи инфекционных агентов. Были достигнуты хорошие результаты инаktivации различных вирусов и их модельных форм, клинически значимых бактерий и простейших [10, 14, 15].

Рф + Уф оказывают также свое действие на лейкоциты, предотвращая синтез нуклеиновых кислот, что приводит к невозможности пролиферации и синтеза в клетках. Обработка Рф + Уф снижала жизнеспособность лимфоцитов [16], ингибировала их пролиферацию [16, 17], индукцию экспрессии CD69, стимуляцию аллогенных респондеров, что демонстрирует снижение способности обработанных клеток к презентации антигена [18]. Обработка цельной крови Рф + Уф приводила к снижению образования антител после стимуляции HLA-аллоантигенами [19]. Продукция цитокинов клетками, обработанными Рф + Уф, была почти полностью ингибирована, за исключе-

нием ИЛ-8 и ФНО- α , которые могут высвобождаться из лейкоцитов без предварительного синтеза [18, 19].

На мышиной модели ксеногенной РТПХ продемонстрировано, что введение лейкоцитов, обработанных Рф + Уф, как и гамма-облученных лейкоцитов, не сопровождалось развитием симптомов РТПХ [18].

Качество эритроцитной взвеси (ЭВ), полученной из цельной крови, обработанной Рф + Уф, было сопоставимо с облученной ЭВ [10, 20, 21], но уровень гемолиза более выражен в образцах, обработанных Рф + Уф [20–22]. Именно этот показатель лимитирует срок хранения, который, согласно критериям Совета Европы, составил 21 день в консервирующем растворе AS-3 [23] и 14 дней – в SAGM [10]. В целом качество и выживаемость тромбоцитов, полученных из цельной крови, обработанной Рф + Уф, были лучше, чем тромбоцитов, непосредственно обработанных Рф + Уф [23].

Наиболее лабильные белки продемонстрировали снижение активности в плазме, полученной из цельной крови, обработанной Рф + Уф. Хотя различия были статистически значимы по сравнению с необработанной плазмой, все же плазма, полученная из цельной крови, обработанной Рф + Уф, соответствовала критериям Совета Европы [23].

Исследования IMPROVE I и IMPROVE II, изучавшие трансфузии аутологичной ЭВ у здоровых добровольцев, а также исследование AIMS, проведенное на взрослых пациентах с малярией для оценки трансфузии аллогенной цельной крови, не продемонстрировали каких-либо угроз безопасности, связанных с обработкой Рф + Уф [24–26].

Показатели посттрансфузионного восстановления и выживаемости тромбоцитов, полученных из цельной крови, обработанной Рф + Уф, также отвечали критериям FDA; побочных реакций, связанных с обработкой, не описано [27].

Ранее мы опубликовали данные нашего исследования качества ЭВ, полученной из обработанной Рф + Уф цельной крови [28], а также сравнительные данные пролиферации и жизнеспособности лимфоцитов из цельной крови, обработанной Рф + Уф [16].

Цель исследования: определение безопасности и эффективности трансфузии эритроцитной взвеси, полученной из цельной крови, обработанной Рф + Уф, у пациентов детского возраста с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное нами проспективное, одноцентровое, параллельное, одностороннее, слепое клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом и зарегистрировано на *Clinical Trials* (ID: NCT03426553).

Отбор пациентов. Был проведен поиск и отбор пациентов, которым в ближайшие 2 недели могли потребоваться трансфузии ЭВ.

Критерии исключения из исследования:

- наличие в день трансфузии активного кровотечения, сепсиса или тяжелого инфекционного заболевания (любое инфекционное заболевание, требующее применения прессорных агентов, инфузионной и респираторной поддержки), терапии химиопрепаратами;
- терапия антицитотоксическим иммуноглобулином в день трансфузии, а также в течение 7 дней после завершения его введения;
- химерные популяции по антигенам групп крови ABO и RH до трансфузии;
- положительный прямой (ПАГТ) и/или непрямой (НПАГТ) антиглобулиновый тест до трансфузии;
- наличие у пациента выраженной гепато- и/или спленомегалии;
- пациенты на ранних сроках после проведения аллогенной ТГСК.

После отбора пациентов проводили заготовку ЭВ, соответствующей по антигенам ABO и RH. Кровь пациента перед трансфузией исследовали в ПАГТ, НПАГТ, а также выполняли пробу на индивидуальную совместимость ЭВ с сывороткой пациента. В день трансфузии перед ее проведением определяли концентрацию гемоглобина и гематокрит пациента, показатели ЭВ (гематокрит, концентрация общего и свободного гемоглобина, внеклеточного калия и уровень гемолиза). Во время и после выполнения трансфузии (в течение 24 ч) оценивали наличие и тяжесть посттрансфузионных реакций. На следующий день после трансфузии у пациента определяли гематокрит, концентрацию гемоглобина, содержание калия и гаптоглобина в сыворотке крови. В течение 3–7 дней после проведения трансфузии выполняли ПАГТ; в течение 14–30 дней – НПАГТ.

Подготовка ЭВ. Для пациентов экспериментальной и контрольной групп ЭВ для трансфузий готовили, как описано в [28]. Облучение ЭВ для пациентов контрольной группы проводили на аппарате «Гамма-Цел 3000 Элит+» (*Best Theratronics*, Канада) в суммарной дозе 25 Гр. Все образцы ЭВ после обработки хранили при температуре 4 ± 2 °C.

Выполнение лабораторных исследований. Концентрацию гемоглобина и гематокрит ЭВ определяли на анализаторе *Sysmex KX-21N* (*Sysmex Corporation*, Япония). Концентрацию внеклеточного калия ЭВ измеряли на биохимическом анализаторе *Cobas 4000 c311* (*Roche/Hitachi*, Германия). Концентрацию гемоглобина и гематокрит пациентов определяли на приборах *Sysmex XT-4000i*. Концентрацию калия в сыворотке крови пациентов определяли на биохимическом анализаторе *Cobas*

4000 с311 (Roche/Hitachi, Германия); концентрацию гаптоглобина в сыворотке крови – на биохимическом анализаторе Architect с4000 (Abbott Diagnostics, США).

ПАГТ, НПАГТ и тесты на совместимость выполняли с использованием гелевых карт ID-карта LISS/Coombs (DiaMed, Швейцария), раствора ID-Diluent 2 (DiaMed, Швейцария) и набора для скрининга с тремя образцами эритроцитов – ID-DiaCell I-II-III (DiaMed, Швейцария) ручным методом или на приборе TECHNO (DiaMed, Швейцария).

Мы ввели такие показатели, как доза гемоглобина и скорректированная доза гемоглобина, полученные за одну трансфузию на 1 кг массы тела пациента, которые вычисляли по формулам:

$$\text{Доза Hb/кг} = \frac{\text{объем ЭВ (л)} \times \text{Hb ЭВ (г/л)}}{\text{масса тела (кг)}}$$

$$\text{Скорректированная доза Hb/кг} = \frac{[\text{объем ЭВ (л)} \times \text{Hb ЭВ (г/л)}] - [\text{объем ЭВ (л)} \times \text{свобод. Hb ЭВ (г/л)}]}{\text{масса тела (кг)}}$$

Статистический анализ выполнен с использованием «Пакета анализа» Microsoft Excel 2010, XLSTAT и QI Macros 2018. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Сравнение данных, полученных в исследовании, проводили с применением t-критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни в зависимости от закона распределения. При возможности проводилась трансформация Бокс–Кокс. Для анализа частот событий между группами применяли метод Хи-квадрат. Корреляцию оценивали по критерию Пирсона или Спирмена в соответствии с законом распределения. Для оценки силы корреляции применяли шкалу Чеддока. Во всех расчетах был принят уровень значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы 70 трансфузий у 70 пациентов (42 мальчика и 28 девочек) в возрасте 0,3–17,1 года (таблица 1). Нозологическая структура представлена следующими заболеваниями: нейробластома ($n = 24$), неходжкинская лимфома ($n = 13$), острый лимфобластный лейкоз ($n = 5$), острый миелобластный лейкоз ($n = 5$), саркома Юинга ($n = 5$), герминогенная опухоль ($n = 3$), медуллобластома ($n = 2$), атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль ($n = 2$), злокачественная рабдоидная опухоль ($n = 4$), альвеолярная рабдомиосаркома ($n = 1$), миелоидная саркома ($n = 1$), остеогенная саркома ($n = 1$), миоэпителиальная карцинома ($n = 1$), гепатобластома ($n = 1$), нефробластома ($n = 1$), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз ($n = 1$).

В каждой группе провели 35 трансфузий (таблица 1). Группы были сопоставимы по исходным показателям концентрации гемоглобина и гематокрита у пациентов до трансфузии. Объем перелитой эритроцитарной взвеси на 1 кг массы тела, так же как доза гемоглобина и скорректированная доза гемоглобина, полученные за одну трансфузию, статистически не отличались. Сроки хранения эритроцитарной взвеси до трансфузии, концентрация общего и свободного гемоглобина, гематокрит, уровень гемолиза и содержание внеклеточного калия в ЭВ не отличались между группами.

Согласно полученным нами данным, концентрация и прирост гемоглобина и гематокрита у пациентов после трансфузии (рисунки 1 А, Б) статистически значимо не отличались. Ни у одного из пациентов обеих групп не зафиксировали гиперкалиемию после трансфузии. В обеих группах у двух пациентов возникла ФНГТР 1–3-й степени тяжести. Частота и тяжесть посттрансфузионных реакций в группах сопоставимы. У всех пациентов после ФНГТР выполняли посев крови на гемокультуру: все посеы оказались негативными.

В экспериментальной группе у 7 пациентов концентрация гаптоглобина в сыворотке крови была ниже нормы; в контрольной группе – у 6 пациентов. Концентрация гаптоглобина в сыворотке крови после трансфузии и частота снижения этого показателя ниже нормы не отличалась между группами.

Поскольку у детей первых 6 мес. жизни гаптоглобин может иметь значения ниже нормы и быть выше нормы при различных воспалительных заболеваниях [29], возраст младше 6 мес. и концентрация гаптоглобина в сыворотке крови выше референтных значений являлись критериями исключения. В этом случае между группами также не обнаружено различий в концентрации гаптоглобина и частоте его снижения ниже нормы (среднее \pm стандартное отклонение: в экспериментальной группе – $0,77 \pm 0,45$ г/л; в контрольной группе – $0,86 \pm 0,47$ г/л).

Ни у одного из пациентов обеих групп не обнаружено доказательств иммунного ответа на введенные эритроциты: ПАГТ и НПАГТ были негативными у всех пациентов. Между группами нет достоверных различий в интервалах выполнения ПАГТ и НПАГТ.

В дальнейшем в контрольной группе 3 пациента, а в экспериментальной – 5 пациентов завершили свою терапию и были выписаны из стационара. В контрольной и экспериментальной группах по 3 пациента получили последующие трансфузии в связи с оперативным вмешательством или для проведения процедуры афереза гемопоэтических стволовых клеток. Таким образом, интервал между трансфузиями (ИМТ) удалось отследить у 29 пациентов в контрольной и у 27 – в экспериментальной груп-

Таблица 1

Характеристики групп исследования, компонентов для трансфузии, показатели пациентов до и после трансфузии

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа (Рф + Уф)	p
Количество трансфузий	35	35	–
Количество пациентов	35	35	–
Срок хранения ЭВ, дни	7,9 ± 3,9 (2–14)	7,1 ± 3,4 (2–14)	0,45
Значение общего Нб ЭВ, г/л	201,2 ± 11,8 (174–227)	198 ± 12 (172–220)	0,36
Гематокрит ЭВ, %	60,9 ± 2,9 (52,8–67,8)	61 ± 3,6 (52,5–69,6)	0,63
Свободный Нб ЭВ, г/л	0,88 ± 0,57 (0,1–2)	1,1 ± 0,7 (0,1–2,7)	0,31
Уровень гемолиза ЭВ, %	0,16 ± 0,11 (0,02–0,4)	0,2 ± 0,12 (0,02–0,49)	0,26
Концентрация внеклеточного калия в ЭВ, ммоль/л	43,5 ± 14,6 (13,5–68)	38,8 ± 17,5 (11–70)	0,25
Объем трансфузии на 1 кг массы тела, мл/кг	10,5 ± 1,6 (8,3–14,3)	10,9 ± 1,5 (8,8–15)	0,67
Доза Нб на 1 кг массы тела, г/кг	2,1 ± 0,2 (1,6–2,7)	2,2 ± 0,4 (1,3–3,2)	0,77
Скорректированная доза Нб на 1 кг массы тела, г/кг	2,1 ± 0,2 (1,5–2,6)	2,16 ± 0,4 (1,3–3,1)	0,79
Нб пациента до трансфузии, г/л	77,4 ± 3,52 (67–86)	78,1 ± 4,2 (66–88)	0,48
Нст пациента до трансфузии, %	22,6 ± 1,32 (18,2–24,6)	22,4 ± 1,6 (16,8–26,9)	0,35
Нб пациента после трансфузии, г/л	101,6 ± 7,57 (75–115)	100 ± 8,3 (86–118)	0,43
Прирост Нб, г/л	24,2 ± 5,9 (5–37)	22 ± 7,8 (10–40)	0,18
Нст пациента после трансфузии, %	28,5 ± 2,42 (21–32,8)	28,2 ± 2,7 (22,6–34,4)	0,66
Прирост Нст, %	6,49 ± 1,68 (1,9–10,2)	5,9 ± 2,1 (2,6–10,8)	0,21
Концентрация калия в сыворотке пациента после трансфузии, ммоль/л	4,02 ± 0,49 (2,8–4,9)	4,1 ± 0,4 (3,1–4,9)	0,44
Концентрация гаптоглобина в сыворотке пациента после трансфузии, г/л	1,02 ± 0,55 (0,08–4,22)	0,81 ± 0,56 (0,01–2,65)	0,25
Количество (тип) посттрансфузионных реакций	2 (ФНГТР)	2 (ФНГТР)	1
Количество дней до ПАГТ	4 ± 1 (3–5)	4 ± 1 (3–5)	0,4
Количество дней до НПАГТ	17,9 ± 2,3 (14–21)	18,0 ± 2,4 (14–28)	0,88
ИМТ ₁ , дни	19,9 ± 12,9 (1–60)	17,9 ± 14,8 (4–67)	0,39
ИМТ ₂ , дни	4,3 ± 4,9 (1–10)	6 ± 2,5 (4–10)	0,40

Примечание: Нб – концентрация гемоглобина; Нст – гематокрит.

пе (таблица 1, ИМТ₁, рисунок 1 В): он достоверно не отличался между группами. Мы также оценили ИМТ у тех пациентов, исследуемая трансфузия у которых была первой в данном интервале между блоками химиотерапии (таблица 1, ИМТ₂):

в контрольной группе – 21 пациент, из них в данном межблочном интервале трансфузия потребовалась троим, а в группе РФ + Уф – семерым из 23 пациентов, что также достоверно не имеет отличий.

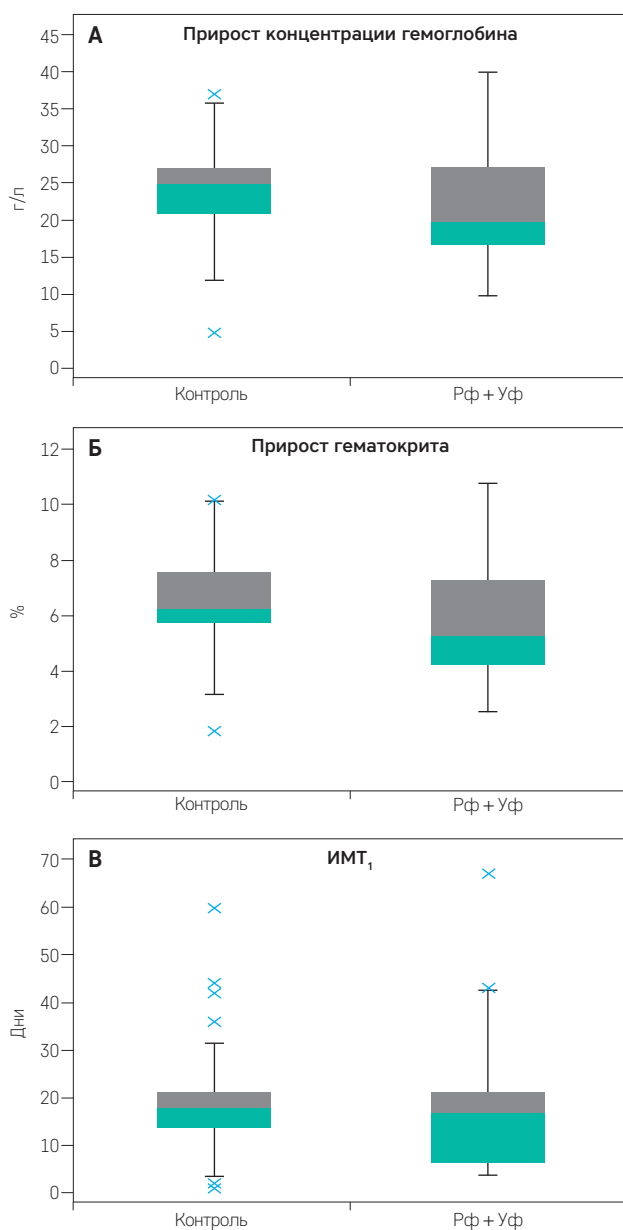
Таблица 2

Коэффициенты корреляции и p -значения прироста гемоглобина и гематокрита в экспериментальной группе

Показатель	Прирост Hb	p	Прирост Hct	p
Уровень гемолиза в ЭВ	-0,3	0,08	–	–
Свободный гемоглобин в ЭВ	-0,3	0,06	–	–
Объем трансфузии на 1 кг массы тела	0,5	0,002	0,42	0,01
Доза Hb на 1 кг массы тела	0,54	0,001	0,5	0,004
Скорректированная доза Hb на 1 кг массы тела	0,55	0,001	0,5	0,003

Рисунок 1

Значения прироста гемоглобина (А), гематокрита (Б) и ИМТ₁ (В) в экспериментальной ($n = 35$) и контрольной ($n = 35$) группах пациентов (размер бокса включает с 25 по 75 перцентиль измеряемых параметров)



Проанализировано наличие корреляционной связи между приростом гемоглобина и гематокрита с возрастом, массой тела пациента, концентрацией гемоглобина и гематокрита пациента до трансфузии, объемом трансфузии (на 1 кг массы тела), дозой гемоглобина и скорректированной дозой гемоглобина, полученной за одну трансфузию, сроком хранения эритроцитной взвеси, общим и свободным гемоглобином, гематокритом, уровнем гемолиза и объемом эритроцитной взвеси, концентрацией гаптоглобина после трансфузии (таблица 2).

Мы обнаружили слабую обратную корреляцию прироста гемоглобина и гематокрита с уровнем гемолиза и концентрацией свободного гемоглобина только в экспериментальной группе. Только в этой группе была отмечена слабая и умеренная корреляционная связь с объемом трансфузии на 1 кг массы тела, с дозой и скорректированной дозой гемоглобина на 1 кг массы тела.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектр трансфузионной безопасности патоген-редуцированной ЭВ представляется не хуже, чем гамма-облученной, по крайней мере, при использовании в течение срока хранения, который ранее был определен как 14 дней [28].

Риск гиперкалиемии представляется незначительным, так как сроки хранения ограничены 14 днями, в течение которых при стандартных условиях не происходит значительного накопления калия.

Гаптоглобин – белок, который в основном продуцируется в печени. Гаптоглобин связывает глобиновую часть свободного гемоглобина. Поскольку хранившиеся эритроцитные компоненты содержат свободный гемоглобин, переливание крови может влиять на уровни гаптоглобина, что было показано в нескольких исследованиях даже при переливании индивидуально подобранной крови малых сроков хранения [30, 31].

В нашем исследовании имелось ограничение: мы не определяли концентрацию гаптоглобина в сыворотке крови до трансфузии. Но согласно полученным данным, мы не обнаружили, что трансфузия патоген-редуцированной ЭВ оказывала большее влияние на концентрацию гаптоглобина, чем гамма-облученной ЭВ. Более того, в экспериментальной группе было больше пациентов младше 6 мес., и после их исключения из обеих групп различие между средними значениями уменьшилось.

Согласно полученным нами данным клиническая эффективность ЭВ, определяемая по приросту значений гемоглобина и гематокрита и ИМТ, не отличалась между группами.

Как в ранее описанных исследованиях на животных моделях и людях, мы не обнаружили клинических доказательств модификации антигенов эритроцитов после обработки Рф + УФ: не обнаружено признаков ранней элиминации эритроцитов из циркуляции из-за иммунного ответа, не было доказанной аллосенсибилизации.

В ранее проведенном исследовании [28] мы убедились, что гемолиз более выражен после обработки Рф + УФ, чем гамма-облучением. И хотя в этом исследовании различия в уровне гемолиза в использованных компонентах крови между группами не достигли статистической значимости, вероятно, именно большая склонность к гемолизу в экспериментальной группе ЭВ, которая, вероятно, сохраняется после трансфузии, объясняет наличие обратной корреляционной связи между приростом гемоглобина и гематокрита в этой группе по сравнению с контролем. Вероятно, из-за большей зависимости от характеристик перелитого компонента крови в экспериментальной группе, в отличие от контрольной, обнаруживается корреляция с полученной за трансфузию дозой гемоглобина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск заражения различными инфекционными агентами и пТРТХ – серьезная угроза с возможными тяжелыми последствиями вплоть до летального исхода. Имеющиеся литературные данные предоставляют информацию об эффективной редукции патогенов, инактивации лейкоцитов, хорошем качестве и хорошей переносимости компонентов крови. У данной методики большой потенциал для использования в клинической практике. Результаты нашего клинического исследования многообещающие. Мы не обнаружили никаких дополнительных угроз безопасности, связанных с применением Рф + Уф на цельной крови и использованием полученной из такой крови эритроцитной взвеси у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Отметим, что именно в экспериментальной группе значения прироста гемоглобина, гематокрита и ИМТ₁ были ниже, чем в контрольной, хотя эти различия не достигли статистической значимости. Возможно, в более крупном исследовании с привлечением пациентов, нуждающихся в хронической трансфузионной поддержке, эти различия обнаружат, либо наши сомнения будут развеяны.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Системы для редукции патогенов «Mirasol PRT» предоставлены фирмой Terumo, Caridian BCT Biotechnologies, Lakewood, CO, США.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kumukova I.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9881-1041>
 Trakhtman P.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>
 Starostin N.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1219-8654>
 Kadaeva L.J. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-6209>
 Chaykina O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7576-4836>

Литература

1. Stramer S.L., Dodd R.Y. Transfusion-transmitted emerging infectious diseases: 30 years of challenges and progress. *Transfusion* 2013; 53: 2375–83.
2. Glynn S., Busch M., Dodd R., Katz L., Stramer S., Klein, et al. Emerging infectious agents and the nation's blood supply: responding to potential threats in the 21st century. *Transfusion* 2013; 53: 438–54.
3. Hendrickson J.E., Hillyer C.D. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. *Anesthesiology Analgesic* 2009; 108 (3): 759–69.
4. Paglino J., Pomper G., Fisch G., Champion M., Snyder E. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44 (1): 16–24.
5. Akahoshi M., Takanashi M., Masuda M., Yamashita H., Hidano A., Hasegawa K., et al. A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992; 32: 169–72.
6. Mintz P.D. Cesium cessation? An advantage of pathogen reduction treatments. *Transfusion* 2011; 51: 1369–76.
7. Ben-Hur E., Moor A.C., Margolis-Nunno H., Gottlieb P., Zuk M.M., Lustigman S., et al. The photodecontamination of cellular blood components: mechanisms and use of photosensitization in transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 1996; 10 (1): 15–22.
8. Marschner S., Goodrich R.P. Pathogen

- reduction technology treatment of platelets, plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *Transfus Med Hemother* 2011; 38: 8–18. Published online 2011 Jan 31. Doi: 10.1159/000324160
9. Halwer M. The photochemistry of riboflavin and related compounds. *J Am Chem Soc*, 1951; 73: 4870–4.
 10. Yonemura S., Doane S., Keil S., Goodrich R., Pidcoke H., Cardoso M. Improving the safety of whole blood-derived transfusion products with a riboflavin-based pathogen reduction technology. *Blood Transfus* 2017; 15 (4): 357–64. Doi: 10.2450/2017.0320-16
 11. Tormey C.A., Santhanakrishnan M., Smith N.H., Liu J., Marschner S., Goodrich R.P., Hendrickson J.E. Riboflavin-ultraviolet light pathogen reduction treatment does not impact the immunogenicity of murine red blood cells. *Transfusion* 2016; 4: 863–72. Doi: 10.1111/trf.13432.
 12. Doane S.K., Yonemura S.S., Hovenga N., Gosney J., Goodrich R. Evaluation of the acute toxicity of red blood cells derived from riboflavin and UV light-treated whole blood in a canine red blood cell exchange model. *Transfusion* 2016; 56 (8): 193 A.
 13. Goodrich R.P., Custer B., Keil S., Busch M. Defining «adequate» pathogen reduction performance for transfused blood components. *Transfusion* 2010; 50 (8): 1827–37. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02635.x
 14. Goodrich R.P., Doane S., Reddy H.L. Design and development of a method for the reduction of infectious pathogen load and inactivation of white blood cells in whole blood products. *Biologicals* 2010; 38: 20–30.
 15. Owusu-Ofori S., Kusi J., Owusu-Ofori A., Freimanis G., Olver C., Martinez C.R., et al. Treatment of whole blood with riboflavin and UV light: impact on malaria parasite viability and whole blood storage. *Shock* 2015; 44 (Suppl 1): 33–8.
 16. Байзянова Я.М., Старостин Н.Н., Кумукова И.Б., Осипова Е.Ю., Трахтман П.Е. Сравнительная характеристика способности лимфоцитов к пролиферации и их жизнеспособность в цельной донорской крови, обработанной гамма-излучением и методом патогенредукции с применением рибофлавина и ультрафиолета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (3): 66–73.
 17. Fast L.D., Marschner S., DiLeone G.R., Goodrich R.P. Functional Analysis of Human White Blood Cells After Treatment of Whole Blood with the Mirasol® System During the IMPROVE Feasibility Trial. *Transfusion* 2010; 50 (suppl 1): 77A.
 18. Fast L.D., Nevola M., Tavares J., Reddy H.L., Goodrich R.P., Marschner S. Treatment of whole blood with riboflavin plus ultraviolet light, an alternative to gamma irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? *Transfusion* 2013; 53 (2): 373–81. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03715.x
 19. Jackman R.P., Muench O., Inglis H., Heitman J.W., Marschner S., Goodrich R.P., Norris P.J. Reduced MHC Alloimmunization and Partial Tolerance Protection With Pathogen Reduction of Whole Blood. *Transfusion* 2017; 57 (2): 337–48. Doi: 10.1111/trf.13895
 20. Chen D., Schubert P., Devine D.V. Identification of potential protein quality markers in pathogen inactivated and gamma-irradiated red cell concentrates. *Clin Appl* 2017; 11 (7–8). Doi: 10.1002/prca.201600121. Epub 2017 Feb 3.
 21. Chen D., Schubert P., Devine D. Red Cell Concentrates Derived from Riboflavin/UV-Treated Whole Blood Exhibit Altered Membrane Protein Profile Compared to -Irradiated Red Cell Concentrates. *Transfusion* 2016; 56 (S4): 3A–262A. Doi: 10.1111/trf.13807
 22. Tran M.K., Doane S., Hovenga N., Gosney J., Yonemura S., Goodrich R. A Comparison of Potassium Concentration in Gamma-irradiated and Riboflavin- and UV-treated Red Blood Cell Products *Transfusion* 2016; 56 (Suppl. S4) 200A, SP453.
 23. Schubert P., Culibrk B., Karwal S., Serrano K., Levin E., Bu D., et al. Whole blood treated with riboflavin and ultraviolet light: quality assessment of all blood components produced by the buffy coat method. *Transfusion* 2015; 55 (4): 815–23. Doi: 10.1111/trf.12895.
 24. Cancelas J.A., Slichter S.J., Rugg N., Pratt P.G., Nestheide S., Corson J., et al. Red blood cells derived from whole blood treated with riboflavin and ultraviolet light maintain adequate survival in vivo after 21 days of storage. *Transfusion* 2017; 57 (5): 1218–25. Doi: 10.1111/trf.14084
 25. Cancelas J.A., Rugg N., Fletcher D., Pratt P.G., Worsham D.N., Dunn S.K., et al. In vivo viability of stored red blood cells derived from riboflavin plus ultraviolet light-treated whole blood. *Transfusion* 2011; 51: 1460–8.
 26. Allain J., Owusu-Ofori A., Assennato S., Marschner S., Goodrich R., Owusu-Ofori S. Effect of Plasmodium inactivation in whole blood on the incidence of blood transfusion-transmitted malaria in endemic regions: the African Investigation of the Mirasol System (AIMS) randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1753–61.
 27. Hervig T., Braathen H., Jaboori A.A. Platelet recovery and survival after whole blood treated with mirasol pathogen reduction. *Transfusion* 2016; 56: 3A–262A.
 28. Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Старостин Н.Н., Борсакова Д.В., Игнатова А.А., Федотов А.Ю. и др. Сравнение лабораторных показателей патогенредуцированных и рентгеноблученных эритроцитных взвесей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (1): 64–74. Doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-64-74
 29. Mitani K., Fujita H., Kappas A., Sassa S. Heme oxygenase is a positive acute-phase reactant in human Hep3B hepatoma cells. *Blood* 1992; 79: 1255–9.
 30. Gupta S., Ahern K., Nakhil F., Forte F. Clinical usefulness of haptoglobin levels to evaluate hemolysis in recently transfused patients. *Adv Hematol* 2011; 2011: 389854. Doi: 10.1155/2011/389854. Epub 2011 Jun 26.
 31. Diane J.F., Lawrence D.P., Melvin B.B. Serum Haptoglobin A Valuable Diagnostic Aid in Suspected Hemolytic Transfusion Reactions. *JAMA* 1967; 199 (9): 615–8. Doi:10.1001/jama.1967.03120090057010