Стандарт медицинской помощи взрослым при серповидноклеточных нарушениях

Дмитрий Сергеевич Похабов
глава представительства Haemonetics S.A., Москва,

Николай Семенович Кузьмин
доцент кафедры трансфузиологии, д. м. н.,

Сергей Русланович Мадзаев
профессор кафедры трансфузиологии, д. м. н., доцент,

Евгений Андреевич Шестаков
профессор кафедры трансфузиологии, д. м. н., доцент,

Евгений Борисович Жибурт
заведующий кафедрой трансфузиологии Института усовершенствования врачей, д. м. н., профессор

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Авторы статьи оценили соответствие медицинских услуг, предусмотренных стандартом медицинской помощи взрослым при серповидноклеточных нарушениях, нормативам и практике переливания крови. Установлено, что стандарт нуждается в ряде дополнений.

Стандарт оказания помощи взрослым при серповидноклеточных нарушениях, предусматривающий переливание эритроцитов*, зарегистрирован в октябре 2022 года (далее – Стандарт).

* Приказ Минздрава от 29.08.2022 № 577н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при серповидноклеточных нарушениях (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)», зарегистрирован 05.10.2022, № 70382

Серповидноклеточная болезнь (СКБ) – группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств гемоглобина (полимеризация в деокси форме, нарушение сродства гемоглобина к кислороду). Название патологии обусловлено наличием жестких эритроцитов серповидной формы [1]. Также стандарт включает и бета-талассемию.

Согласно данным статистического наблюдения, распространенность анемии среди населения России в 2019 году составила 1,1% [2]. При этом случаи серповидноклеточной анемии – единичны [3], а талассемия эндемична для Дагестана [4] (табл. 1).

Таблица 1

Отличия СКБ и талассемии

СКБ	Талассемия
Симптомы	
Лихорадка Задержка роста Приступы боли Проблемы со зрением Отеки ладоней и стоп Подверженность инфекциям Все симптомы анемии	Признаки и симптомы зависят от степени тяжести. Общие симптомы: Усталость Замедление роста Вздутие живота Моча темного цвета Бледная или желтоватая кожа Деформации костей лица
Диагностика	
Высокоэффективная жидкостная хроматография «Серповидный» тест Секвенирование ДНК Масс-спектрометрия Изоэлектрическое фокусирование Электрофорез гемоглобина	Анализ ДНК Амниоцентез и другие пренатальные исследования Анализы крови для проверки размера, формы и цвета эритроцитов
Лечение	
Лекарства от серповидноклеточной анемии не существует Лекарства и другие методы лечения назначаются для облегчения боли и предотвращения осложнений, связанных с заболеванием	Трансплантация стволовых клеток Прием хелаторов железа Пожизненные переливания крови Гипертрансфузия для подавления эритропоэза
Осложнения	
Инсульт Слепота Легочная гипертензия Осложнения беременности Поражение нервов и других органов	Может вызывать анемию, а в некоторых редких случаях приводит к деформации костей и проблемам с сердцем

Стандарт предполагает лечение как амбулаторно, так и в стационаре со средней продолжительностью лечения 365 дней. В настоящей работе проведена оценка соответствия предусмотренных Стандартом медицинских услуг нормативам и передовой практике переливания крови.

Консультация трансфузиолога

Требования Стандарта. Предусмотрены прием (осмотр, консультация) гематолога, офтальмолога, анестезиолога-реаниматолога, кардиолога, невролога, терапевта и хирурга. Трансфузиолога в этом списке нет.

На практике. Согласно установленному порядку врач-трансфузиолог на основании показаний к трансфузии, указанных в заявке врачом, проводящим трансфузию, принимает решение об обоснованности трансфузии и вносит запись в медицинскую документацию пациента*.

Гемотрансфузия

Требования Стандарта. Медицинскую услугу «A18.05.012. Гемотрансфузия» предписано выполнять всем пациентам, на которых распространяется Стандарт, в среднем 18 раз в течение года.

На практике. Объединение всех компонентов крови одной услугой некорректно, ибо процедуры переливания эритроцитов, плазмы и тромбоцитов существенно различаются. При этом следует иметь в виду особенности трансфузионной терапии при СКБ и талассемии.

Гемотрансфузии при СКБ

Требования Стандарта. Американское общество гематологов (ASH) предлагает назначить иммуносупрессивную терапию (внутривенное введение иммуноглобулина [ВВИГ], стероиды и (или) ритуксимаб) пациентам с СКБ:

* Приказ Минздрава от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “трансфузиология”»

~ с острой потребностью в переливании крови и с высоким риском острой гемолитической трансфузионной реакции или с наличием в анамнезе множественных или опасных для жизни отсроченных гемолитических трансфузионных реакций;
~ с отсроченной гемолитической трансфузионной реакцией и продолжающимся гипергемолизом.

Вышеуказанные препараты для проведения иммуносупрессивной терапии Стандартом не предусмотрены.

На практике. Отсроченная гемолитическая трансфузионная реакция – значительное падение уровня гемоглобина в течение 21 дня после трансфузии, связанное с одним или более из следующих признаков: новые аллоантитела к эритроцитам, гемоглобинурия, ускоренное увеличение процентного содержания гемоглобина S (HbS %) с сопутствующим падением HbA после трансфузии, относительная ретикулоцитопения или ретикулоцитоз по сравнению с исходным уровнем, значительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по сравнению с исходным уровнем активности и исключение альтернативной причины.

Гипергемолиз – быстрое снижение уровня гемоглобина ниже дотрансфузионного уровня и быстрое снижение посттрансфузионного уровня HbA [5]. У пациентов с опасным для жизни гемолизом иммуносупрессивную терапию нужно начинать незамедлительно.

Иммунодепрессанты первой линии включают ВВИГ и высокие дозы стероидов, препаратом второй линии является экулизумаб. Ритуксимаб в первую очередь показан для потенциальной профилактики образования дополнительных аллоантител у пациентов, которым может потребоваться дальнейшее переливание крови.

К сведению

Талассемия – от греческого слова «таласса» – море. Названа так, поскольку впервые описана у жителей Средиземноморья. Серповидных эритроцитов при талассемии нет, в мазке крови отмечаются гипохромия, микроцитоз и пойкилоцитоз.

В зависимости от продолжительности стероидной терапии следует рассмотреть вопрос об отлучении от нее во избежание развития вазоокклюзионного эпизода. Всем пациентам нужно начать поддерживающую терапию, включая эритропоэтин и, возможно, железо внутривенно.

Особенность СКБ – высокая доля в циркуляции серповидных, HbS-содержащих эритроцитов. Для повышения лечебного эффекта важно не только перелить эритроциты здорового донора, но и удалить патологические эритроциты реципиента. Поэтому всех пациентов с СКБ, получающих хронические трансфузии, нужно перевести на заменное переливание эритроцитов. При этом автоматизированное заменное переливание эритроцитов следует предпочесть ручному, поскольку автоматизированная процедура быстрее снижает концентрацию HbS [6].

Также заменное переливание крови показано при острой боли в грудной клетке, причина которой – закупорка сосудов HbS-содержащими эритроцитами [6]. Соответственно, Стандарт нужно дополнить медицинской услугой: «A18.05.012.001 Операция заменного переливания крови».

Гемотрансфузии при талассемии

Требования Стандарта. Цель переливания крови при талассемии – обеспечение безопасного и эффективного режима трансфузий при минимизации нагрузки трансфузионной терапии на повседневную жизнь. Положительные эффекты правильного режима трансфузий:

- ~ хороший рост и развитие;
- ~ хороший уровень энергии;
- ~ достаточное подавление интра- и экстрамедуллярного кроветворения.

Принципы обеспечения иммунной безопасности аналогичны описанным выше для СКБ.

На практике. Для принятия решения о том, кому проводить переливание, принимают во внимание следующее:

- ~ подтвержденный диагноз талассемии;
- ~ лабораторные критерии: уровень гемоглобина (Hb) <70 г/л в 2 случаях с интервалом >2 недель (исключая все другие сопутствующие причины, такие как инфекции) и (или)

~ клинические критерии, независимо от уровня гемоглобина: значительные симптомы анемии, плохой рост / неспособностьк развитию, осложнения чрезмерного интрамедуллярного кроветворения, такие как патологические переломы и изменения лица, клинически значимый экстрамедуллярный гемопоэз.

Решение о начале долгосрочного режима переливания крови должно основываться на окончательном диагнозе трансфузионно-зависимой талассемии. Этот диагноз должен учитывать молекулярный дефект, тяжесть анемии при повторных измерениях, уровень неэффективного эритропоэза и клинические критерии, такие как задержка прибавления в весе, или выраженные симптомы, или изменения костей. Необходимо установить, что причина анемии не преходяща (инфекция, например), и в этом случае может быть достаточно однократного переливания крови.

Рекомендуемым лечением трансфузионно-зависимой талассемии являются регулярные переливания крови в течение всей жизни, обычно проводимые каждые две-пять недель, для поддержания уровня гемоглобина до переливания 95–105 г/л. Этот режим трансфузии способствует нормальному росту, обеспечивает нормальную физическую активность, адекватно подавляет активность костного мозга у большинства пациентов и сводит к минимуму накопление трансфузионного железа. Более высокий целевой уровень гемоглобина до трансфузии 110–120 г/л может быть целесообразным для пациентов с заболеваниями сердца, клинически значимым экстрамедуллярным гемопоэзом или другими заболеваниями, а также для тех пациентов, у которых не достигается адекватное подавление активности костного мозга при более низких уровнях гемоглобина [7].

Объем переливаемой крови зависит от гематокрита донорского гемоконтейнера (табл. 2). Взрослым переливают только целые дозы донорских эритроцитов. Для детей (или других лиц, которым может потребоваться определенный объем переливаемой крови) обычно используют следующий расчет:

желаемый уровень гемоглобина – фактический уровень гемоглобина (г/л)) × масса тела (кг) × 0,3 = мл для переливания при условии, что гематокрит дозы эритроцитов составляет 0,58.

Таблица 2

Объем переливаемых эритроцитов, мл/кг

Показатель		Гематокрит в гемоконтейнере, %			
		50	60	70	80
Нужный прирост гемоглобина, г/л	20	12	10	8	7,5
	30	18	15	12	11,2
	40	24	20	16	15

В отличие от СКБ рутинное заменное переливание эритроцитов при талассемии весьма ограничено из-за отсутствия доказательств эффективности по результатам аудитов, увеличения использования донорской крови и донорского воздействия (рост затрат и риска инфекций и иммунизации), проблем, связанных с необходимостью подходящего венозного доступа. Если ежегодная потребность в переливании эритроцитов превышает 200 мл/кг/год, в качестве стратегии снижения потребности в переливании крови можно рассмотреть спленэктомию [8].

Иммуногематологические исследования

Требования Стандарта. Среди лабораторных исследований иммуногематологических немного. Определений концентрации гемоглобина также существенно меньше предписанных переливаний эритроцитов (табл. 3). Концентрацию гемоглобина можно определять неинвазивно, но таких услуг в Стандарте вовсе нет.

Таблица 3

Лабораторные методы исследования на 365 дней лечения пациента с серповидноклеточными нарушениями

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.05.008	Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)	0,6	12
A12.05.009	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	0,6	12
B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	9
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	11

На практике. Стандарт не учитывает правила медицинского обследования реципиента эритроцитов, регламентированные приказами Минздрава (см. приложение). Также следует иметь в виду сложности определения фенотипа эритроцитов пациента, которому в течение трех последних месяцев переливали донорские эритроциты. Поэтому необходимо в российских лабораториях внедрять методы генотипирования эритроцитов [10].

Таким образом, переливание крови требует комплекса специфических лабораторных исследований, отсутствующих в Стандарте.

Компоненты крови

Требования Стандарта. Однократную гемотрансфузию предписано в равных долях выполнять, переливая два регламентированных* вида эритроцитов (табл. 4).

Таблица 4

Компоненты крови для лечения серповидноклеточных нарушений у взрослых

Наименование компонента крови	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД	СКД
Эритроцитная взвесь, лейкоредуцированная	0,95	единица	1	17
Эритроцитная масса, лейкоредуцированная	0,06	единица	1	15

Примечание: ССД – средняя суточная доза; СКД – средняя курсовая доза

На практике. При этом следует учесть, что одни эритроциты донора неравноценны другим. Недостаток эритроцитной массы – содержащаяся в ней плазма. Эта плазма не только ухудшает качество хранящихся в ней эритроцитов, но и является причиной трансфузионных реакций: аллергий, ТРАЛИ и пр. Срок годности эритроцитной массы:

~ с консервантом ACD – 21 сутки;
~ с консервантом CPDA – 35 суток.

* Постановление Правительства от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»

Использование эритроцитной массы с коротким сроком хранения не позволяет обеспечить пациентам с серповидно-клеточными нарушениями доступ к одинаково качественной современной медицинской помощи*, усложняет логистику и управление запасами компонентов крови, повышает вероятность их списания [11]. Напротив, переливание лейкодеплецированной эритроцитной взвеси с добавочным раствором PAGGSM обеспечивает реципиентов продуктом наивысшего качества со сроком хранения 49 суток [12]. Современная эритроцитная взвесь, приготовленная с удалением лейкотромбоцитарного слоя и лейкодеплецией, по содержанию остаточного белка соответствует отмытым эритроцитам [13].

Таким образом, стандарт медицинской помощи взрослым при серповидно-клеточных нарушениях нуждается в дополнении медицинскими услугами:

- консультация врача-трансфузиолога;
- заменное переливание крови;
- определение фенотипов систем групп крови АВО и Rh, скрининг нерегулярных антиэритроцитарных антител и другие иммуногематологические исследования, сопровождающие переливание эритроцитов;
- увеличение количества определений концентрации гемоглобина;
- включение препаратов иммуносупрессивной терапии для профилактики и коррекции трансфузионных гемолитических реакций;

Кроме того, из раздела 4 «Компоненты крови» необходимо исключить эритроцитную массу (оставив только лейкодеплецированную эритроцитную взвесь) [14].

Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации «Серповидно-клеточные нарушения» (2021).

2. Кузнецов С.И., Федуленко Д.А., Медведева Л.И. и др. Анемии и переливание крови в субъектах Российской Федерации // Трансфузиология. 2021. Т. 21, № 3. С. 271–277.

* Конституция РФ, статья 41

3. Шапченко А.В., Арабидзе Г.Г., Муслимова О.В. и др. Серповидно-клеточная анемия: случай из клинической практики // CardioСоматика. 2013. Т. 4, № 3. С. 52–58.
4. Танкаева Х.С., Жибурт Е.Б. Переливание крови при талассемии у детей // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018. № 1 (26). С. 71–77.
5. Жибурт Е.Б., Протопопова Е.Б., Чемоданов И.Г. и др. Определения трансфузионных реакций // Трансфузиология. 2019. Т. 20, № 1. С. 65–70.
6. Chou S.T., Alsawas M., Fasano R.M. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support // Blood Adv. 2020. Vol. 4, № 2. P. 327–355.
7. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Мадзаев С.Р. Как переливать кровь. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2018. 74 с.
8. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (tdt). Thalassaemia International Federation. 349 p.
9. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Нерегулярные антитела к эритроцитам у пациентов многопрофильной клиники // Менеджер здравоохранения. 2022. № 1. С. 35–42.
10. Жибурт Е.Б., Аверьянов Е.Г., Кузнецов С.И. и др. Новое в трансфузиологии (на 31-м Региональном конгрессе международного общества переливания крови в 2021 году)// Трансфузиология. 2021. Т. 22, № 4. С. 374–385.
11. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России) // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2019. Т. 14, № 4. С. 4–11.
12. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Повреждение эритроцитов при хранении и его профилактика // Трансфузиология. 2020. Т. 21, № 4. С. 325–336.
13. Зарубин М.В., Саратова О.Е., Тараненко Е.Н. и др. Белок в надосадочной жидкости эритроцитной взвеси и отмытых эритроцитов // Трансфузиология. 2021. Т. 22, № 2. С. 128–134.
14. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. Менеджмент крови пациента / 2-е издание. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2021. 121 с.

Приложение

Правила медицинского обследования реципиента эритроцитов

Медицинское обследование реципиента эритроцитов включает:

1. Первичное определение группы крови по системе AB0 и RhD-принадлежности.
2. Подтверждающее определение группы крови по системе AB0 перекрестным методом.
3. В случае расхождения результатов прямого и обратного определения (выявление экстраагглютинина анти-A1) группы крови по системе AB0 для подтверждения подгруппы A2 или A2B используют реактив анти-A1.
4. Подтверждающее определение RhD-принадлежности с использованием реагентов, содержащих анти-D IgM. В случае расхождения результатов исследования, полученных в разных медицинских организациях, а также при исследовании RhD-принадлежности у беременных женщин, определяется наличие вариантов антигена D с использованием реактива анти-D IgG.
5. Определение антигена эритроцитов K1 системы Kell (далее – антиген K).
6. Определение антигенов эритроцитов C, c, E, e лицам женского пола в возрасте до 18 лет и женщинам детородного возраста, реципиентам, которым показаны повторные трансфузии, реципиентам, у которых когда-либо выявлялись аллоиммунные антитела, а также реципиентам, у которых в анамнезе отмечены несовместимые трансфузии.
7. Скрининг аллоиммунных антител к антигенам эритроцитов с использованием панели стандартных эритроцитов в непрямом антиглобулиновом тесте*.
8. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, антигена K, проведенных дважды в одной медицинской организации, антигены эритроцитов C, c, E, e, антиген K реципиента считаются установленными и в дальнейшем не определяются**.
9. При выявлении у реципиента аллоиммунных антител осуществляется:

1) идентификация аллоиммунных антител с панелью типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток;

* Российскими нормативами пока не определено, что при продолжающихся трансфузиях результат скрининга нерегулярных антител действителен в течение 72 часов [9]

** Так требует приказ Минздрава от 20.10.2020 № 1134н. Но это не относится к реципиентам аллогенных гемопоэтических клеток, фенотип которых после пересадки изменится

2) определение антигенов эритроцитов C, c, E, e, а также, в случае необходимости, систем Кидд, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и других систем с помощью антител соответствующей специфичности;
3) проведение пробы на совместимость с использованием непрямого антиглобулинового теста.
10. Индивидуальный подбор эритроцитсодержащих компонентов включает в себя пробу на совместимость эритроцитсодержащих компонентов донора с образцом крови реципиента, проведенную с использованием непрямого антиглобулинового теста.
11. Перед переливанием эритроцитсодержащих компонентов донорской крови реципиентам без аллоиммунных антител, а также перед трансфузией по индивидуальному подбору, врач, проводящий трансфузию, выполняет контрольную проверку АВ0 и резус-принадлежности реципиента и донора, а также пробу на индивидуальную совместимость образца крови реципиента с эритроцитами донора методом исследования на плоскости.
12. В случае возникновения гемолитического осложнения после трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови организуется выяснение причин гемолитического осложнения, включающее в себя определение:
1) аллоиммунных антител у реципиента и их идентификацию с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток;
2) антигенов эритроцитов реципиента C, c, E, e и других систем (Кидд, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и др.);
3) аллоиммунных антител у донора в случае трансфузии компонентов донорской крови, содержащих плазму, и их идентификацию с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток;
4) прямого антиглобулинового теста, выполненного в образцах крови реципиента, взятых до и после трансфузии.
5) для уточнения причин гемолиза осуществляется также определение антиэритроцитарных аутоантител и холодовых антител, которые в случае наличия у реципиента в высоком титре и при отсутствии выявленных причин посттрансфузионного гемолитического осложнения учитываются в качестве причины гемолиза, не связанной с трансфузией несовместимых донорской крови и (или) ее компонентов*.

* Приказ Минздрава от 20.10.2020 № 1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов»