

С. В. Плеханов, Е. В. Девайкин, А. Ф. Ситников, Т. О. Сереженко, Л. Г. Фечина,
О. В. Вахрушева, Г. А. Вершинина, Н. Н. Кузнецов

Областной онкогематологический центр, областная детская клиническая больница № 1,
Уральская государственная медицинская академия (Екатеринбург)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ДОНОРСКОГО ТРОМБОЦИТАФЕРЕЗА ПРИ ЭКСТРЕННЫХ СИТУАЦИЯХ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С внедрением международных стандартов в лечение онкогематологических больных в 1,5 раза возрос удельный вес высокодозированной химиотерапии, на 30% увеличилось количество трансфузий препаратов крови; на 40% — количество катетеризаций центральных и периферических вен, применение глубоких линий (типа Бровнак). В соответствии с протоколами лечения солидных опухолей возросло количество оперативных вмешательств высокого уровня сложности. Агрессивность комбинированной химиотерапии в высоких дозах повлекла за собой необходимость почасового наблюдения за состоянием больных с целью коррекции жизненно важных функций, а также назначения частичного и полного парэнтерального питания.

Применение таких протоколов лечения, с одной стороны, позволило повысить уровень выживаемости детей, страдающих онкологическими заболеваниями, в среднем до 50–80%. С другой стороны, в 2,5 раза возросло количество дозозависимых цитостатических агранулоцитозов, что привело к интенсификации заместительной, антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии в комбинации с колоннестимулирующим фактором.

Многие препараты цитостатического действия, используемые в лечении онкологических больных, снижают адгезивно-агрегационную функцию кровяных пластинок. Дисфункция тромбоцитов при онкологических заболеваниях лежит в основе проявлений кровотоочивости различной степени, возникающей у больных при достаточном содержании данных клеток в крови. При этом имеются как легкие нарушения (петехии, экхимозы, кровотечения из слизистых оболочек), так и тяжелые (обширные, сливающиеся кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку, протекающие с уплотнением и сдавлением тканей, профузные носовые, почечные, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, кровоизлияния в вещество и оболочки мозга), как правило, обусловленные синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и коагулопатией потребления.

Проблема улучшения выживаемости и снижения смертности от токсических причин онкогематологических больных потребовала применения новых лечебных технологий, включающих метод донорского тромбоцитафереза (ДТФ).

Цель работы: оценить эффективность применения донорского тромбоконцентрата в ходе лечения онкогематологических больных; сравнить концентраты тромбоцитов, приготовленные методом ДТФ и дискретного центрифугирования (ДЦ); оценить безопасность метода тромбоцитафереза для донора.

Исследования проведены у 40 больных в возрасте от 2 до 14 лет с онкогематологическими заболеваниями, характеризующимися высоким риском развития геморрагических осложнений.

Все больные были распределены в зависимости от нозологии на три клинические группы:

- к первой группе отнесены больные с острым нелимфобластным лейкозом (20 человек), получавшие протокольную химиотерапию на фоне аплазии;

- во вторую группу вошли дети с нейробластомами в III–IV стадии (10 человек), с развитием агранулоцитоза, тромбоцитопении, после проведения программной химиотерапии.

- третью группу составили больные с апластической анемией (10 человек).

Состояние больных всех трех групп было тяжелое. У 15% детей тяжесть состояния была обусловлена полиорганной недостаточностью (ПОН) с нарушением функции двух и более систем. Критические состояния у больных сопровождались различной степенью выраженности геморрагического синдрома и сопутствующей патологии: сепсис, пневмония, энтеропатия и т. д.

Из 40 наблюдаемых пациентов умерло 5 человек (12,5%), из них в первой группе — 2 человека (10%), во второй — 2 (20%), в третьей — 1 (10%). У всех умерших больных была зарегистрирована ПОН с тяжелыми метаболическими нарушениями и поражением кардиореспираторной системы, ЦНС, почек, печени, ЖКТ.

В исследуемых группах больных проводилась

лабораторная оценка количества тромбоцитов в периферической крови до и после трансфузии концентрата тромбоцитов, приготовленных различными методами, на гемоанализаторе Cell-Dyn-3500 (фирмы «Abbott») методом автоматизированного подсчета.

В ходе заместительной терапии, как в плановом, так и в экстренном порядке, наряду с использованием концентрата тромбоцитов, приготовленного методом ДЦ, применялся метод ДТФ на клеточном сепараторе АС-104 фирмы «Fresenius», работающем в непрерывном режиме, по стандартной программе (скорость потока крови — 50 мл/мин; объем сепарации — 3500 мл; отношение антикоагулянта 1:10, при скорости центрифугирования — 1900 об/мин), с использованием фирменных одноразовых двугольных систем (С4).

Анализировалось 50 донорских тромбоцитарезов с оценкой следующих показателей:

1. Наличие осложнений и их характер в ходе забора крови.

2. Количество тромбоцитов в периферической крови донора до и после ДТФ.

3. Количество и функциональная активность (агрегация с ристомистином) тромбоцитов в донорских концентратах тромбоцитов, полученных методом ДТФ и методом ДЦ.

Подсчет количества тромбоцитов, полученных различными методами, выполнен в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии (Brecher et al.). Исследование функциональной активности тромбоцитов производилось на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 220-LA (фирмы «Биола», г. Обнинск).

В результате анализа клинико-анамнестических данных исследуемых групп больных с различной онкопатологией и степенью тяжести геморрагического синдрома было установлено, что применение тромбоконцентрата, приготовленного методом ДТФ, позволяет купировать кровотечение, увеличить интервалы между трансфузиями за счет высокой концентрации и функциональной активности тромбоцитов, тем самым уменьшить количество трансфузий препаратов крови.

После одной трансфузии концентрата тромбоцитов, приготовленных методом ДТФ, в первых двух исследуемых группах отмечался прирост тромбоцитов в периферической крови до $100 \times 10^9/\text{л}$, в третьей — количество тромбоцитов увеличивалось с единичных до $60 \times 10^9/\text{л}$, сни-

жение количества тромбоцитов во всех трех группах регистрировалось к 5–6-м суткам. Тогда как при использовании концентрата тромбоцитов, приготовленных методом ДЦ, тромбоциты потреблялись достаточно быстро, купировать геморрагический синдром не удавалось и на следующий день была необходима повторная трансфузия тромбоцитов. Увеличение количества тромбоцитов до $20–30 \times 10^9/\text{л}$ регистрировалось на 3–4-е сутки ежедневных трансфузий адекватного количества доз тромбоцитов.

С развитием тяжелых нарушений гемостаза и ПОН у больных исследуемых групп возникла необходимость проведения повторных трансфузий тромбоконцентрата (2–3 трансфузии), тогда как при использовании концентрата тромбоцитов, приготовленного методом ДЦ, требовалась ежедневная заместительная терапия (в течение 6–7 сут) с применением большого количества доз тромбоцитов и других препаратов крови. Проведенные нами исследования сопоставимы с другими данными, приводимыми в литературе.

Характерная динамика показателей прироста количества тромбоцитов у больных исследуемых групп, получивших трансфузию концентрата тромбоцитов, приготовленных разными методами, подтверждает более высокую эффективность метода ДТФ по сравнению с методом ДЦ (рис. 1).

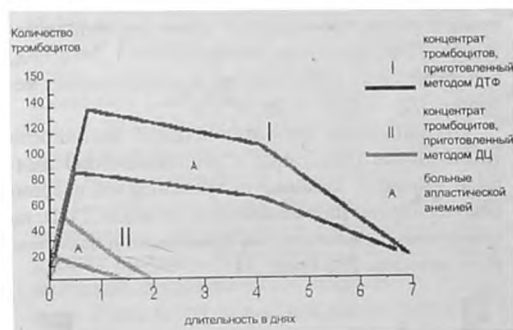


Рис. 1. Эффективность трансфузии концентратов тромбоцитов

Анализ летальности в онкогематологическом центре показал, что применение тромбоконцентрата, приготовленного методом ДТФ, в ходе заместительной терапии, а также профилактика септических осложнений (антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия) позволили снизить смертность онкологических больных от ге-

моррагических осложнений. Так, с 1997 по 1999 г. исключительно смертность онкогематологических больных снизилась на 8,5%: 1997 г. — 13 человек (12,9%); 1998 г. — 9 (7,2%); 1999 г. — 6 (4,5%).

С января 1995 по 2000 г. проведено 700 тромбоцитаферезов у 417 доноров с помощью AS-104, серьезных осложнений выявлено не было. В 6 случаях (8,6%) сепараций наблюдались мягкие цитратные реакции, проявляющиеся в покалывании в дистальных фалангах пальцев рук, в 4 (5,7%) — отмечалось чувство дискомфорта.

По литературным данным, цитратные побочные действия во время донорской операции крайне редки, так как в ходе операции забора крови на сепараторе AS-104 используется антикоагулянтное отношение, равное 1:10, а также применяется капельное контролируемое наблюдение за ACD (при проведении 377 тромбоцитаферезов цитратные реакции отмечались в 5,3% случаев и в двух — чувство беспокойства и подавленности).

Исследования периферической крови у доноров до и после тромбоцитафереза показали, что значительного снижения тромбоцитов не было. Количество тромбоцитов в периферической крови донора после ДТФ уменьшилось на 15% от исходного.

При проведении сравнительного анализа количества и функциональной активности донорских тромбоцитов, приготовленных различными методами, были получены следующие данные: концентрация тромбоцитов, приготовленных методом ДТФ, в среднем составила $1 - 1,2 \times 10^{12} / \text{л}$, а концентрация тромбоцитов, приготовленных методом ДЦ, — $0,5 - 1,0 \times 10^{11} / \text{л}$.

Исследование функциональной активности тромбоцитов (агрегация с ристомидином) выявило высокую активность тромбоцитов в тромбоконцентрате, приготовленном методом ДТФ, по сравнению с концентратом тромбоцитов, полученным методом ДЦ (рис. 2).

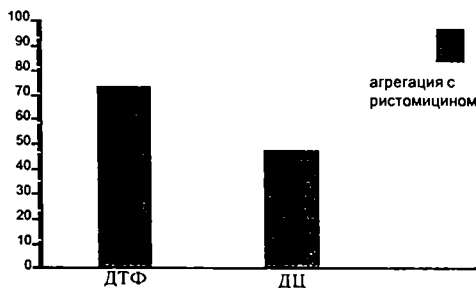


Рис. 2. Функциональная активность тромбоцитов в зависимости от метода приготовления концентрата, %

Данные результаты указывают на возможность приготовления адекватной и функционально активной (для заместительной терапии) дозы тромбоцитов от одного донора, это позволит снизить риск инфицирования и иммунизирования реципиента, что очень актуально для онкологических больных, особенно для больных с апластической анемией (третья группа).

Таким образом, пятилетний опыт использования нами двух методов заготовки концентратов тромбоцитов показал, что метод ДТФ позволяет более эффективно купировать геморрагический синдром, увеличить интервалы между трансфузиями за счет высокой концентрации и функциональной активности тромбоцитов. Это подтверждает необходимость создания банка доноров для проведения ДТФ. Применение тромбоконцентрата, приготовленного методом ДТФ, и наличие клеточного сепаратора непосредственно на территории центра позволяют значительно сократить использование тромбоконцентратов, приготовленных методом ДЦ.

ВЫВОДЫ

1. За счет высокой эффективности тромбоконцентрата, приготовленного методом ДТФ, удалось снизить количество гемотрансфузий, что позволило уменьшить риск инфицирования реципиента вирусами гепатита В и С и возникновения трансфузионных реакций и осложнений.

2. В ходе лечения онкогематологических больных стало возможным планировать интенсивную и заместительную терапию по опережающему принципу, активно используя родственников, что позволило профилактировать развитие критических состояний и снизить смертность у онкологических больных от геморрагических осложнений.

3. Метод тромбоцитафереза является безопасным для здоровья доноров и позволяет создать банк доноров, в том числе и с редкими группами крови.