

УДК: 616.151.5-08

АМЕГАКАРИОЦИТАР ТРОМБОЦИТОПЕНИЯДА ГЕМОРРАГИК СИНДРОМНИ ТРОМБОЦИТЛАР КОНЦЕНТРАТЛАРИ БИЛАН ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

Абдиев Каттабек Махматович

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ АМЕГАКАРИОЦИТАРНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ КОНЦЕНТРАТАМИ ТРОМБОЦИТОВ

Абдиев Каттабек Махматович

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN AMEGAKARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA WITH PLATELET CONCENTRATES

Abdiev Kattabek Makhmatovich

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: kattabekabdiev1@gmail.com

Резюме. Амегакариоцитар тромбоцитопения билан кечадиган қон тизими касалликларида геморрагик синдромни тромбоцитлар концентратлари (ТК) билан даволаш, сифатли ва хавфсиз трансфузион терапия ўтказишни талаб қилади. ТК трансфузияси гемапоэзни қисилиши ёки тромбоцитлар сарфланишини ошиши натижасида ривожланадиган тромбоцитопенияда геморрагик асоратларни бартараф этишни асосий самарали усули ҳисобланади. ТК трансфузияларига юқори эҳтиёж апластик анемия (АА), миелодиспластик синдром (МДС), ўткир лейкозинг турли хил вариантлари, шунингдек гемапоэтик ўзак ҳужайралар трансплантациясидан (ГЎХТ) кейин кузатилади. Шу билан бирга, донор тромбоцитларининг қўп сонли трансфузияси лейкоцитлар (HLA) ва донор қон ҳужайраларини тромбоцитлар антигенлари (HPA) билан аллоиммунизация ривожланиши учун хавф омили бўлиши ва ТК трансфузияларига иммунологик рефрактерлик ривожланишига олиб келиши мумкин. ТК трансфузиясидан кейин аллоиммунизация ривожланган бундай беморларга "донор – реципиент" жуфтлари мувофиқлиги учун иммунологик синамалардан фойдаланган ҳолда индивидуал танлов асосида ТК трансфузиясини ўтказиш тавсия этилади. Мультиаллоиммунизацияда "донор – реципиент" жуфтлигини танлаш қийин ёки имконсиз бўлиши мумкин. Бундай ҳолларда плазмаферез танлов усули бўлиши мумкин, унинг мақсади – қонда айланувчи аллоантитаначалар ва аутоантитаначаларни бартараф қилишдан иборат.

Калит сўзлар: амегакариоцитар тромбоцитопения, тромбоцитлар концентратлари трансфузияси; аллоиммунизация; иммун рефрактерлик; индивидуал танлаш; плазмаферез.

Abstract. Hemostatic therapy of hemorrhagic syndrome in diseases of the blood, which is currently accompanied by amegacariocytic thrombocytopenia, with platelet concentrates, requires the conduct of high – quality and safe transfusion therapy. Transfusion of platelet concentrates (PC) is the main effective way to eliminate hemorrhagic complications in thrombocytopenia caused by normal hemapoiesis twitching or increased platelet expenditure. The highest need to PC transfusions is noted in patients with aplastic anemia (AA), myelodysplastic syndrome (MDS), acute leukemia and after transplantation of hematopoietic stem cells (THSC). Multiple PC transfusions may be a risk factor for the development of alloimmunization by leukocyte (HLA) and platelet (HPA) antigens. It is advisable to carry out such PC transfusion in alloimmunized patients on the basis of the individual selection with the use of immunological compatibility tests of donor-recipient pairs. In cases of multiple alloimmunization, the selection of a "donor-recipient" pair is difficult or impossible. Circulating alloantibodies and autoantibodies can be eliminated by plasmapheresis.

Key words: amegacariocytic thrombocytopenia, transfusion of platelet concentrates; alloimmunization; immunological refractoriness; individual selection; plasmapheresis.

Тромбоцитлар концентратлари (ТК) трансфузияси тромбоцитопения туфайли ривожланган геморрагик асоратларни даволаш ва профилактиканинг асосий усулларида бири ҳисобланади [1].

Тромбоцитопения – бу периферик қондаги тромбоцитлар сонининг $< 150 \times 10^9/\text{л}$ бўлиши билан тавсифланадиган ҳолат [2, 3]. Шуни таъкидлаш керакки, тромбоцитлар сони $149 \times 10^9/\text{л}$ дан $100 \times 10^9/\text{л}$

("чегара" тромбоцитопенияси) оралигида, 6 ойдан ортиқ давом этадиган бошқа қон шакли элементлари кўрсаткичлари нормал бўлганда ҳар доим ҳам бирон бир патологияни кўрсатмайди. Шу сабабли ҳозирги вақтда қонда тромбоцитлар сони учун норманинг пастки чегарасини 100×10^9 /л га камайтириш масаласи кўрилмоқда [3]. Бироқ, геморрагик синдром клиникаси тромбоцитлар сони $< 150 \times 10^9$ /л бўлганда ҳам пайдо бўлади [1,2].

Тромбоцитопениянинг асосий патогенетик механизмларига қуйидагилар киради: тромбоцитлар ҳосил бўлишини камайиши ва суяк илигида мегакариоцитлар ҳавзасининг қисқариши; ўсма хужайралари билан суяк илиги инфилтрацияси; иммун ва ноиммун омиллар билан боғлиқ тромбоцитларнинг кўп парчаланиши ва бошқалар [2-4].

Тромбоцитлар ишлаб чиқарилишининг камайиши ва суяк илигида мегакариоцитлар ҳавзасининг қисқариши билан боғлиқ тромбоцитопения апластик анемиянинг (АА) характерли симптоми ҳисобланади [5]. АА – суяк илигида гемапозининг қисилиши ва аплазияси сабабли ривожланган чуқур панцитопения билан тавсифланадиган қон касаллиги [5,6]. Касалликнинг клиник кўринишларидан бири бу яққол тромбоцитопения фонида ривожланган геморрагик синдром ҳисобланади [7]. Апластик анемияда гемапоз зарарланишини етакчи механизми – бу қон яратувчи ўтмишдош хужайраларга қаратилган иммун агрессия ҳисобланади [5, 6].

АА патогенезида бир нечта иммун механизмлар ажратилади: ўзак хужайраларга қарши қаратилган цитотоксик Т– хужайраларнинг поликлонал экспансияси; цитокинларнинг назоратсиз ишлаб чиқарилиши (интерферон γ – $INF\gamma$, α – $\dot{Y}HO$ – ўсма некрози омили, ўзгарувчан β – TGF ўсиш омили); гемапозининг ўтмишдош хужайраларини кўпайиши ва апоптозини қисилиши; хужайра цикли бошқарилишини бузилиши (колония ҳосил қилиш қобилятининг пасайиши). Натижада суяк илиги етишмовчилиги ва аплазияси ривожланади [5, 6].

Гемобластозларда (қон яратувчи хужайралардан ривожланадиган ўсма касалликлари) тромбоцитопениянинг патогенетик механизми – бу бласт хужайралар билан суяк илигини инфилтрацияси ва мегакариоцитлар ҳавзасини қисқариши, шунингдек цитостатик терапия таъсирига асосланган [7, 8].

Россия "Гематология илмий маркази" маълумотлари бўйича, иммунологик рефрактерликнинг асосий маркерлари анти – HLA ва анти – HPA антитаначалари ҳисобланади [9, 10].

ТК трансфузиясига рефрактерлик ривожланган беморларда анти – HLA аллоген антитаначаларнинг пайдо бўлиш частотаси ўткир лейкозларда 20-30%, суяк илиги аплазиясида 80-100%. Анти – HLA антитаначалари вақтинчалик бўлиши ва даволаш жараёнида йўқолиши мумкин. Алоҳида анти – HBE учраши АА билан касалланган беморларда 49%, ўткир миелоид лейкоз беморларида 52% учрайди [9,10]. HPA туфайли аллоиммунизация тромбоцитопатияларда гликопротеин комплекслари патологияси аниқланган беморларда ТК трансфузиясини натижаси бўлиши мумкин [3, 4]. Масалан, Гланцман тромбастенияси GPIIb/IIIa нинг сифатий ва миқдорий нуқсонлари

билан тавсифланади. Бу касаллик аниқланган беморларга тромбоцитларининг такрорий трансфузияси донор тромбоцитларининг табиий антигенларига қарши аллоиммунизацияга олиб келиши мумкин. GPIIb/IIIa комплекси тромбоцитлар антигенларини энг муҳим аллоантигенларини сақлаганлиги сабабли, Гланцман тромбастениясида унинг камайиши HPA антитаначаларини ишлаб чиқаришга олиб келиши мумкин [3]. HLA-15 антигенларига сезгирлик одатда ҳомила ва янги туғилган чақалокнинг аллоиммун тромбоцитопенияси билан боғлиқ бўлиб, одатда бошқа тромбоцитлар антигенларига, кўпинча GPIIb/IIIa га аллоантианачалар билан бирлашади.

Трансфузиядан кейинги пурпура (ТКП) пайдо бўлганда, кўпинча анти- HPA 1a антитаначалари пайдо бўлади [4]. ТКП HPA 1 мавжуд беморларда HPA1b/Hba1c гомозигот ҳолатида ёки HPA1a антигенининг экспрессия даражаси кескин пасайган беморларда ривожланади. Бундай реципиентлар ҳомиладорлик пайтида эмлаш ёки ўрин босувчи трансфузиоон терапия натижасида HPA1a га аллоген антитаначалар ва иммунологик хотира хужайраларини ҳосил қилиши мумкин. Қоида қаби, оғир тромбоцитопения ТК трансфузиясидан 5–10 кун ўтгач ривожланади. Трансфузиядан кейинги пурпурадаги оғир тромбоцитопения механизми HPA1a билан эрувчан HPA1a антигени ёки тромбоцитлар кичик бўлакчаларининг GPIIIa адсорбсияси билан боғлиқ бўлиши мумкин [3, 4].

Гематологик беморларда ТК трансфузияси профилактик ва гемостатик мақсадда ўтказилади [11]. Тромбоцитлар сони $< 10 \times 10^9$ /л бўлган тақдирдагина ТК трансфузияларини ўтказиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатадиган турли хил тадқиқот гуруҳларининг маълумотлари мавжуд [11, 12]. Истеъмол синдроми (сепсис, иситма, спленомегалия ва бошқалар) қайд этилганда, ТК трансфузияси учун кўрсатма тромбоцитопения $< 20 \times 10^9$ /л ҳисобланади [13, 14].

ТК трансфузиялари, периферик қонда тромбоцитлар миқдори $< 10 \times 10^9$ / л бўлганда, ўзидан қон кетиш хавфини камайтириш учун; тромбоцитлар миқдори 20×10^9 /л ва ундан паст кўрсаткичда марказий веноз катетер қўйишдан олдин профилактик мақсадда; люмбал пункция ёки ҳажмли жароҳлик аралашувлардан олдин тромбоцитлар сони 50×10^9 /л ва ундан паст бўлса – ТК трансфузияси профилактик мақсадда ўтказилади [12].

ТК трансфузияси геморрагик синдромнинг ҳар қандай оғирлик даражасида периферик қондаги тромбоцитлар сонидан қатъи назар ўтказилади [11-14].

Донор тромбоцитлари трансфузияларидан фойдаланиш алгоритми АА билан касалланган беморларда кўп жихатдан иммуносупрессив терапия (ИСТ) босқичига боғлиқ [15]. Апластик анемияни даволашнинг замонавий тактикаси 80–85% беморларни умумий яшовчанлигини 10 йилгача узайтиришга имкон беради [16]. Касалликни даволаш қуйидагиларни ўз ичига олади: HLA – донор-қариндош мавжудлигида аллоген суяк илиги трансплантацияси; антигимоцитар глобулин (АТГ) ва циклоспорин А дориларини қўллаган ҳолда иммуносупрессив терапия билан бирлаштириш [15, 16]. АТГ – ҳайвонларни инсон лимфо-

цитлари (хомила тимоцитлари) билан эмлаш натижа-сида олинган дори [17]. Беморларини даволашда ушбу катор дориларни қўлланилиши уларни фаоллашган Т-лимфоцитларга нисбатан танланган лимфоцитотоксик таъсирга асосланган [17]. Антитимоцитар глобулинни юборишдан олдинги тайёргарлик босқичида тромбоцитлар миқдорини $> 30 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин концен-трациясини эса 80 г/л дан юқорида ушлаб туриш учун ТК ва эритроцитлар массаси билан етарли даражада гемокомпонент терапия ўтказилши керак [5, 16]. Трансфузиялар сони индивидуал равишда аниқланади. АТГ билан даволаш фонида геморрагик синдром кучайиши мумкин [17]. Шунинг учун АТГ терапияси курсини (5 кун) ва курсдан кейинги эрта даврни (2-3 hafta) трансфузиялар билан таъминлаш энг интенсив гемокомпонент терапия ўтказишни талаб қилади: эритроцитлар суспензияси ва ТК гемоглобин кўрсаткичини > 80 г/л, тромбоцитларни сонини $40 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори ушлаб туриш учун зарур бўлган час-тотада ва ҳажмда қўлланилади. Самарали даволашнинг асосий мақсади геморрагик асоратларнинг профилак-тикаси ҳисобланади [5, 6, 15-17].

ТК трансфузиялари самарадорлиги геморрагик синдромнинг камайиши ёки йўқолиши, шунингдек, трансфузиядан 1 ва 24 соат ўтгач, тромбоцитлар мутлак сонини ўсиши (ТМСЎ) ва тромбоцитларнинг тузатилган сонини ўсиши (ТТСЎ) билан баҳоланади [18-20].

ТК трансфузияларига рефрактерликни ўз вақтида аниқлаш учун тромбоцитларнинг тахминий ўсиш кўрсаткичлари қўлланилади. Ҳозирги вақтда тромбоцитларнинг трансфузиядан кейинги ўсиш кўрсаткичи – ТТКЎ [4, 18-20] умумий қабул қилинган.

Тромбоцитларнинг трансфузиядан кейинги ўсиш (ТТКЎ) кўрсаткичини ҳисоблаш куйидаги формула бўйича ўтказилади:

ТТКЎ = тана юзаси майдони (ТЮМ) (м^2) \times ТМСЎ/куйилган тромбоцитлар сони $\times 10^{11}$.

Гематологик беморларда гемокомпонент терапиянинг самарадорлиги иммун ва ноиммун омиллар, касалликнинг кечиши (иситма, инфекция ўчоқлари, спленомегалия, оғир асоратлар, касалликни кучайиши), олдинги гемотрансфузиялар, хомиладорлик мавжудлигига боғлиқ [21, 22].

ТК трансфузияси самарадорлиги мезонларига куйидагилар кирди:

- клиник – ўз-ўзидан қон кетишни тўхташи, терида ва кўринадиган шиллиқ пардаларда янги геморрагияларнинг йўқлиги;

- лаборатор – трансфузиядан 24 соат ўтгач ТМСЎ $> 10 \times 10^9/\text{л}$, ТТКЎ 1 соатдан кейин $> 7,5 \times 10^9/\text{л}$ ва 18-24 соатдан кейин $> 4,5 \times 10^9/\text{л}$ [18].

Беморда ТК трансфузияларига гемостатик таъсирнинг йўқлиги, тромбоцитлар сонини трансфузиядан кейинги ўсишининг пастлиги ёки йўқлиги трансфузияга рефрактерликни тавсифлайди. Умумэтироф этилган таърифга кўра, рефрактерлик деб АВО тизими бўйича мос келадиган, тайёрлаш стандартларга мувофиқ, сақлаш муддати 5 кундан кўп бўлмаган, трансфузиядан 24 соат ўтгач ТТКЎ $< 4,5 \times 10^9/\text{л}$, кетма-кет ўтказилган иккита тромбоцитлар трансфузияси самарасизлиги тушунилади [18, 20].

ТК трансфузияларига рефрактерлик иммун ва ноиммун омилларга боғлиқ бўлиши мумкин [23]. Но-

иммун омиллар – бу иситма, сепсис, инфекциялар, спленомегалия, томир ичи тарқоқ қон ивиш синдроми (ТИТҚИС). Иммун омиллар – бу тромбоцитларнинг мембрана антигенларига антитромбоцитар ва лейкоцитларга қарши аллоантитаначалар (анти-НРА/HLA) ишлаб чиқарилиши; аутоиммун табиатли тромбоцитларга боғлиқ иммуноглобулинлар (platelet-associated immunoglobulins – PAIg), шунингдек, гаптен вируси билан боғлиқ ва дори антигенларига антитаначалар (гепарин, гентамицин, ванкомицин, амфотерицин, ципрофлоксацин, салицилатлар, сульфаниламидлар) [24-26]. Тромбоцитларни элиминация қилишда ўзига хос цитотоксик Т- лимфоцитлар ҳам фаол рол ўйнаши мумкин [27].

Ўзига хослиги бўйича тромбоцитларга аллоген антитаначалар уч гуруҳни антигенларига йўналтирилиши мумкин: эритроцитлар (AB0, Lewis), лейкоцитлар (HLA I синф) ва тромбоцитлар (НРА). Беморда айланувчи антитромбоцитар таначаларнинг пайдо бўлиши ногемолитик иммунологик реакциялар ривожланишига сабаб бўлиши ва ТК трансфузиясининг клиник таъсирнинг тўлиқ етишмаслигига олиб келиши мумкин [28]. ТК трансфузиясига қарши иммун реакция аллоиммун ва аутоиммун реакция (шу жумладан гаптен) билан намоён бўлиши мумкин.

Қайси ўзига хосликдан қатъи назар индукцияланган антитромбоцитар антитаначалар тромбоцитларни бевосита лизис йўли билан ёки билвосита иммуноглобулинлар билан биргаликда ретикулоэндотелиал тизим орқали ушбу комплексларнинг талок ва жигарда фагоцитозига олиб келади [23]. Рефрактерлик хомиладорлик даврида ёки олдинги трансфузияларда бирламчи иммунизацияланган беморларда иккиламчи иммун реакция туфайли юзага келиши мумкин [29-31].

Аллоиммун жавоб реакцияси донор антигени реципиентнинг антиген тақдим этувчи хужайралари (АТЭХ) билан ўзаро таъсирида ва унинг CD4+ Т-лимфоцитларига (икки томонлама таниб олиш механизми) II синф HLA молекуласи билан биргаликдаги тақдимотида содир бўлади. Фаоллашган CD4 + Т-лимфоцитлар цитокинлар ажрата бошлайди: интерлейкин 2 (IL-2), INF γ ва бошқалар таъсирида В-лимфоцитлар ўзига хос антитромбоцитар антитаначалар ишлаб чиқарадиган плазматик хужайраларга айланади [23, 27].

J. Manis va L. Silbershteyn [27] таъкидлайдилар - дендритик хужайралар, макрофаглар каби ихтисослашган АТЭХ тромбоцитлар концентратларида мавжуд бўлиши мумкин, улар бевосита таниб олиш механизм бўйича реципиентларнинг HLA - аллоиммунизацияси ривожланишида муҳим рол ўйнайди. Донор АТЭХ мажмуи бевосита реципиентнинг Т-лимфоцитлари билан ўзаро таъсир қилиб, лимфоцитлар фаоллашувини ва аллоантитаначалар ишлаб чиқариш мураккаб жараёнини бошлайди.

ТК трансфузиясида беморни HLA антиген билан иммунизацияси умумий HLA - аллоиммунизациясидан олдин бўлиши мумкин [10, 32, 33]. Бундан ташқари, тромбоцитлар юзасида гаптенлар (дорилар, вируслар), шунингдек донор аллоантигенларнинг эрувчан турлари сўрилиши мумкин [4, 30].

Кўп сонли ТК трансфузиялари иммунологик толерантликнинг бузилишига олиб келиши мумкин, бу тромбоцитларда жойлашган (IgG, IgM, IgA) PAIg ишлаб чиқарилиши билан бирга келади ва бартатаф қилиб бўлмайдиган оғир геморрагик асоратларга олиб келади [34, 35].

Ҳосил бўлган PAIg антитаначага боғлиқ хужайра воситачилигида цитотоксикликни келтириб чиқаради, шунингдек, ретикулоэндотелиал тизимнинг фагоцитар хужайралари-макрофаглар, моноцитлар билан Fc-- рецепторлари билан ўзаро таъсири орқали тромбоцитлар фагоцитозини кўпроқ талоқда, шунингдек жигар ва суяк илигида кучайтиради [23, 27].

Функционал фаол аутоантитаначалар томонидан тромбоцитларни ингибирланиши ёки фаоллаштириши мумкинлиги тасвирланган [3,4]. Ингибирловчи аутоантитаначалар одатда тромбоцитлар рецепторларига (Pb/IIIa ва Ib/IC) қарши қаратилган ва уларнинг рецепторлари фаоллигини блокировка қилиш қобилиятига эга. Ингибирловчи аутоантитаначалар геморрагик синдром ривожланиш хавфини оширади [3, 4].

Кўплаб муаллифлар фикри бўйича [25, 26, 34, 35], аксарият антитаначалар GPIIb/IIIa ва Ib/IX гликопротеин рецепторлари комплекслари билан боғланади. PAIg нинг катта қисми IgG синфига, кичик қисми IgA синфига тегишли. Бундан ташқари, гематологик беморларда IgM антитаначалар аниқланишнинг юқори даражаси қайд этилган, бу кўп сонли трансфузияларга антитаначаларнинг ўзига хос бўлмаган фаоллигини кўрсатади.

ТК трансфузияларига рефрактерлик юзага келганда, реципиентда маълум бир донор тромбоцитларига антитаначалар йўқлигини ҳисобга олган ҳолда "донор – реципиент" жуфтлигини индивидуал танлаш керак [36, 37].

Ҳозирги вақтда тромбоцитларга қарши антитаначаларни аниқлашнинг бир қатор замонавий усуллари мавжуд: радиоиммун, иммунофермент, MAIPA (**MA in International Public Affairs**) [38]. Аммо уларнинг барчаси кўп вақт талаб қилади ва қиммат ҳисобланади. Бундан ташқари, тромбоцитлар аллоантигенларининг HLA ва HPA нинг юқори полиморфизми туфайли мос келадиган жуфтларни танлаш учун донорлар ва реципиентларни фенотиплаш ва генотиплаш мақсадга мувофиқ эмас.

Муқобил ёндашув - бу "донор – реципиент" жуфтлиги тромбоцитларини каттик фазада адгезия усули билан ўзаро мослаштириш ҳисобланади. Ушбу усулнинг афзалликлари тромбоцитларга қарши антитаначаларни (анти-HLA ва анти-HPA) бир вақтни ўзида аниқлаш ва тромбоцитларни мослаштиришнинг ушбу усули ёрдамида "донор – реципиент" жуфтлигини индивидуал танлаш имконияти ҳисобланади [39-41].

Антитромбоцитар антитаначаларни аниқлашнинг замонавий усулларида бири бу оқимли цитофлюориметрия ҳисобланади [42]. Усул сўнгги ўн йилликда тромбоцитопенияларни қиёсий ташхислаш учун қўлланила бошланди. Ҳар қандай тромбоцитопения (бирламчи ва иккиламчи) ҳолатида PAIg ни аниқлаш учун энг сезгир ҳисобланади; усулнинг сезгирлиги > 90-95%. Усул PAIg

иммуноглобулинларнинг турли синфларини (IgM, IgG ва IgA) аниқлашга имкон беради. Кўп микдорда хужайраларини таҳлил қилиш имконини берувчи юқори тезлиги ва битта суспензияда ҳар бир хужайранинг бир нечта параметрларини бир вақтнинг ўзида мураккаб ўлчовларни амалга ошириш қобилияти усулнинг афзаллиги ҳисобланади [42-44].

Шундай қилиб, аллоиммунизацияни ва ундан кейин ТК трансфузияларига рефрактерликнинг ривожланиши гематологик беморларга етарли замонавий терапияни ўтказишни сезиларли даражада мураккаблаштиради. Шунинг учун трансфузияга қарам беморларда аллоиммунизациянинг бирламчи профилактикасига алоҳида эътибор қаратиш лозим [20,45]. HLA иммунизациясига ва исталмаган реакцияларга олиб келадиган лейкоцитлар микдорини камайтириш ва иммун танқислиги мавжуд реципиентларда трансфузия билан боғлиқ "трансплантат хўжайинга қарши" реакциясини (ТХҚР) олдини олиш учун АВО тизими бўйича мос келадиган ТК 25 Gг дозада нурлангандан кейин қуйилиши керак [8, 45, 46].

Лейкоредукция – бу замонавий тромбоцитаферез аппаратларига ўрнатилган лейкоцитлар филтрлари ёрдамида лейкоцитлар – тромбоцитлар қатламини (ЛТК) ва антиген – тақдим этувчи хужайраларини (АТЭХ) олиб ташлаш жараёни [12,38]. Лейкоредукция ўтказилган ва нурланган тромбоцитлар концентратлари трансфузияси беморда аллоген антитаначалар ҳосил бўлишини сезиларли даражада камайтиради, аммо уни бутунлай истисно қилмайди, бу кейинчалик трансфузиядан кейинги реакцияларига олиб келиши мумкин [8, 46].

Донор плазмаси оксиллари билан ҳам сенсibiliзация содир бўлиши трансфузиядан кейинги реакциялар ривожланиш хавфи бўлиши мумкин. Шу муносабат билан, баъзи ҳолларда ТК қўшимча эритмада қўлланилади [47].

Сақлаш муддати 3 кундан ошмаган тромбоцитлар концентратларидан фойдаланиш тавсия этилади, чунки тромбоцитларнинг яллиғланишга қарши цитокинлари ва бошқа биологик фаол моддалар ажратиши 3 кунлик сақлашдан кейин кўпаяди [48].

Аллоиммунизация ривожланган беморларга ТК трансфузияси даволашнинг биринчи босқичи сифатида HLA мос келадиган донордан ўтказиш тавсия этилади, аммо бу ёндашув қиммат ва етарли клиник таъсирга эга бўлиш ҳар доим ҳам мумкин эмас. Шу сабабли, мос келадиган донор – реципиент жуфтларни ўзаро мос келадиган иммунологик тестлар ёрдамида танлаш мақсадга мувофиқдир, бу бир вақтнинг ўзида беморнинг зардобида айланувчи антитромбоцитар антитаначалар мавжудлигини аниқлашга ва маълум бир вақтда донор – реципиент жуфтлик учун тромбоцитлар концентратларини танлашга имкон беради [36-41].

Агар танлов самарасиз, умумий HLA-аллоиммунизацияси ва HPA сенсibiliзацияси туфайли юқори жавоб частотаси, шунингдек, трансфузиядан кейинги реакциялар (фебрил ногемолитик иситма, зардоб касаллиги) мавжуд бўлганда, кўпинча плазмаферездан фойдаланиш ва кейин индивидуал танлов билан ТК

трансфузияларидан фойдаланишга мурожаат қилинади [49, 50].

Плазмаферезнинг мақсади ТК трансфузияларига иммунологик рефрактерликни бартараф қилиш, иммуносупрессив ва поликимотерапия курслари давомида етарли даражада гемостатик ўрин босувчи терапияни ўтказиш учун қонда айланувчи антиромбоцитар ва антилейкоцитар антитаначалар титрларини йўқ қилиш ёки камайтириш ҳисобланади [49, 50].

Муоложалар ҳафтасига 2-3 марта ўтказилади, битта муоложада бемор плазмаси ҳажмининг ярми олинади, курс ўртача 5-10 сеансдан иборат. Алмаштириш 20-25 мл/кг миқдорида янги музлатилган плазма билан ўтказилади. Албумин миқдори паст бўлса, қўшимча равишда 5-10% албумин эритмаси билан алмаштириш ўтказилади (40% олиб ташланган оксил ҳажми). Агар алмаштиришда реакциялар ривожланса, қон зардобидаги умумий оксил миқдорини назорат қилиш орқали физиологик эритма ва албумин билан ўтказилиши мумкин [51, 52].

ТК трансфузияси самарадорлиги мезонлари: трансфузиядан 24 соат ўтгач ТМСЎ ва ТТКЎ кўпайиши; реакцияларнинг камайиши; айланувчи антиромбоцитар антитаначалар концентрациясининг пасайиши ва “донор – реципиент” жуфтликни танлаш эҳтимолнинг ошиши. Плазмаферез муоложалари АВО тизими бўйича мос келадиган, иммунологик синамалар билан танланган тромбоцитлар трансфузияси билан бирлаштирилади [49-53]. Агар трансфузиядан кейинги реакцияларини олдини олишни иложи бўлмаса, тромбоцитлар концентратларини қўшимча эритма билан қўллаш тавсия этилади [47, 54]. Қўшимча эритмаларни қўлланилиши ногемолитик трансфузиядан кейинги реакциялар хавфини камайтиради. Бундан ташқари, тромбоцитлар концентратларини тайёрлашда қўшимча эритмалар тромбоцитлар фаоллигини сақлаш муддатини 7 кунгача узайтиришга ёрдам беради [47, 54]. Агар плазмаферез самарасиз бўлса, шунингдек РАJg юқори кўрсаткичларда бўлса, вена ичига иммуноглобулин юбориш (ВИИГ) 3 - қатор терапияси белгиланади. Бир қатор муаллифлар фикри бўйича [31, 55], вена ичига юбориладиган иммуноглобулин инфузиясидан кейин тез орада тромбоцитлар кўпайишини таъминлаши ва РАJg фаоллигини бостириши мумкин, аммо бу реакциянинг давомийлиги чекланган. 24 соатдан кейин тромбоцитлар сони одатда бошланғич даражага қайтади. Шунинг учун иммуноглобулин самарадорлигини ошириш учун уни 1 г/кг дозада 1-2 инфузия билан 2 кун давомида ўтказиш керак. 1-2 кун ичида ВИИГ инфузиясининг ёмон бардошлиги эҳтимолни ҳисобга олган ҳолда, анъанавий режимдан ҳам фойдаланиш мумкин – 5 кун давомида кунига 0,4 г/кг [31].

W. Liu ва бошқалар ишида [55] гемадепрессия мавжуд беморларда ТК трансфузияларида ритуксимаб билан рефрактерликни даволаш самарадорлиги тасвирланган. Бу моноклонал химер антитаначаларнинг CD 20 антигенига қарши дори бўлиб, у ҳамма В - лимфоцитларда экспрессия қилинади. Ритуксимаб ажралмаган тарзда В- хужайраларини бутун хавзасини, шу жумладан антиромбоцитар антитаначалар ишлаб чиқарадиган В- лимфоцитлар клонларини йўқ қилади.

Эҳтимол, ритуксимабнинг терапевтик таъсири нафақат В-лимфоцитлар клонларини йўқ қилиш орқали, балки иммуномодуляция орқали ҳам амалга оширилади, натижада антигенга хос Т-ёрдамчиларни доимий равишда йўқ қилиниши, шунингдек тартибга солувчи Т-лимфоцитлар сонининг ҳам тикланиши содир бўлади.

ТК трансфузиясига рефрактерлик аниқланган беморларни даволаш тактикасини белгилашда, истеъмол синдроми (иситма, сепсис, қон кетиш, ТХҚР, ТИТҚИС ва бошқалар) каби ноиммун омиллар билан боғлиқ ҳолатларни истисно қилиш тавсия этилади. Шунингдек вирусли инфекциялар, баъзи дори-дармонлар, гепарин ва асосий касалликни даволаш (АТГ, кимётерапия) каби қўшимча омилларни ҳам ҳисобга олиш керак [18-22].

Шундай қилиб, ТК трансфузияси гематологик беморларни йўлдош терапиясининг ажралмас қисми ҳисобланади. ТК трансфузияларига рефрактерликни бартараф этиш учун юқорида тавсифланган турли хил чораларга қарамай, бундай клиник ва гематологик ҳолатлар ривожланишини башорат қилиш ҳар доим ҳам мумкин эмас. ТК трансфузиялари самарадорлигини пасайтирадиган индивидуал механизмларни янада тезроқ аниқлаш, рефрактерликни бартараф қилиш учун янги ёндашувларни ишлаб чиқиш, шунингдек антиромбоцитар антитаначаларни ва цитотоксик Т-лимфоцитларни аниқлаш учун турли ташхислаш синамалар информативлигини ўрганиш долзарб вазифа ҳисобланади.

Адабиётлар:

1. Holbro A., Infanti L., Sigle J., Buser A. Platelet transfusion: basic aspects. *Swiss Med. Wkly.* 2013;
2. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и антиромбоцитарные антитела. М.: Монолит; 2003.
3. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра; 2011.
4. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. Руководство для врачей. М.: Российская академия естественных наук; 2013.
5. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012.
6. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия; 2014.
7. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Мазуров А.В. Тромбоцитопении. *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2014; 8(2): 112–5.
8. Головкина Л.Л. Антигены тромбоцитов и их значение в медицине. *Гематология и трансфузиология.* 2010; 55(4): 24–31.
9. Головкина Л.Л., Зотиков Е.А. Аллоиммунизация к антигенам систем НРА и НЛА у гематологических больных с множественными трансфузиями компонентов крови. *Новое в трансфузиологии.* 2003; 34: 12–22.
10. Zeller M. *Clinical Guide to Transfusion. Canadian blood services;* 2011. [Professional education.blood.ca/en/platelet-transfusion-alloimmunizationand-management-platelet-refractoriness.](http://professional.education.blood.ca/en/platelet-transfusion-alloimmunizationand-management-platelet-refractoriness)

11. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Capocelli K., et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann. Inter. Med.* 2015; 162(3): 1–18.
12. Зарубин М.В., Губанова М.Н., Гапонова Т.В., Парамонов И.В., Мадзаев С.Р., Хальзов К.В. и др. Обеспечение эффективности и безопасности переливания тромбоцитов. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2016; 11(3): 118–25.
13. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Обзор литературы. Онкогематология.* 2013; 7(3): 42–6.
14. Михайлова Е.А., Устинова Е.Н., Клясова Г.А. Программное лечение больных апластической анемией. В кн.: Савченко В.Г., ред. Программное лечение лейкозов. М.: ГНЦ РАМН; 2008: 328–42.
15. Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия. М.: Практика; 2012.
16. Bevans M.F., Shalabi R.A. Management of patients receiving antithymocyte globulin for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2004; 8(4): 377–82.
17. Forest S.K., Hod E.A. Management of the platelet refractory patient; *Hematology/Oncology Clinics of North America.* W.B. Saunders. 2016; 30: 665–77.
18. Schiffer C.A., O'Connell B., Lee E.J. Platelet transfusion therapy for alloimmunized patients: selective mismatching for HLA B12, an antigen with variable expression on platelets. *Blood.* 1989; 74(3): 1172–6.
19. Hod E. Platelet transfusion refractoriness. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(3): 348–60.
20. Головкина Л.Л. Генетическая рестрикция гуморального иммунного ответа. *Онкогематология.* 2014; 8(2): 58–62.
21. Pavenski K., Freedman J., Semple J.W. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens.* 2012; 79(4): 237–45.
22. Wallington T. Essential immunology for transfusion medicine. In: Murphy M., Pamphilon D. *Practical Transfusion Medicine.* London, Blackwell Publishing Ltd.; 2009: 7–18.
23. Глазанова Т.В., Грицаев С.В., Шилова Е.Р., Павлова И.Е., Чубукина Ж.В., Розанова О.Е. и др. Выработка аллогенных антител к антигенам лейкоцитов и тромбоцитов (анти-HLA и анти-HPA) у больных с заболеваниями системы крови на фоне трансфузий компонентов крови. *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60(4): 26–9.
24. Минеева Н.В., Гавровская С.В., Кробинец И.И., Пашкова И.А., Сысоева Е.А. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных антиромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями. *Онкогематология.* 2013; 7(4): 13–7.
25. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н., Капустин С.И. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология.* 2013; 3: 60–8.
26. Manis J.P., Silberstein L.E. Platelet refractoriness: It's not the B-all and endall. *Blood.* 2016; 127(14): 1740–1.
27. Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Карпов Д.А., Целуосова О.М. HLA сенсбилизация: риск развития посттрансфузионные осложнения методы профилактики. *Трансфузиология.* 2005; 4(6): 52–6.
28. Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е., Чубукина Ж.В., Шилова Е.Р., Бубнова Л.Н. Влияние гемокомпонентной терапии на показатели иммунитета и образование аллоантител у больных апластической анемии. *Вестник гематологии.* 2015; 11(3): 4–8.
29. Пашкова И.А., Гилевич И.В., Минеева Н.В. Алгоритм патогенетической диагностики тромбоцитопении. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014; 145(3): 93–9.
30. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., Афанасьев Б.В. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология.* 2010; 3: 36–45.
31. Красникова Н.А., Порешина Л.П., Головкина Л.Л., Зотиков Е.А. Выявление антитромбоцитарных антител у больных с тромбоцитопенией. *Новое в трансфузиологии.* 1999; 24: 44–9.
32. Brouk H., Bertrand G., Zitouni S., Djenoun A., Martageix C., Griffi F., Ouelaa H. HPA antibodies in Algerian multitransfused patients: Prevalence and involvement in platelet refractoriness. *Transfus. Apher. Sci.* 2015; 52(3): 295–9.
33. Romero-Guzman L.T., Lopez-Karpovitch X., Paredes R. Detection of platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry for the diagnosis of immune thrombocytopenia: a prospective study and critical review. *Haematologica.* 2000; 85(6): 627–31.
34. He Y., Zhao Y.X., Zhu M.Q., Wu Q., Ruan C.G. Detection of autoantibodies against platelet glycoproteins in patients with immune thrombocytopenic purpura by flow cytometric immunobead array. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 415: 176–80.
35. Jia Y., Li W., Liu N., Zhang K., et al. Prevalence of platelet-specific antibodies and efficacy of crossmatch-compatible platelet transfusions in refractory patients. *Transf. Med.* 2014; 24(6): 406–10.
36. Pavenski K., Rebullat P., Duquesnoy R., Saw C. L., Slicher S. J., Tanael S. Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion.* 2013; 53(10): 2230–42.
37. Sarkar R.S., Philip J., Jain N. Detection and identification of platelet-associated alloantibodies by a solid-phase Modified Antigen Capture Elisa (MACE) technique and its correlation to platelet refractoriness in multi platelet concentrate transfused patients. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2015; 31(1): 77–84.
38. Rachel J.M., Sinor L.T., Tawfic O.W., Summers T.C., Beck M.L., Bayer W.L., Plapp F.V. A solid phase red cell adherence test for platelet cross-matching. *Med. Lab. Sci.* 1985; 42(2): 194–5.
39. Heal J.M., Blumberg N., Masel D. An evaluation of crossmatching, HLA, and ABO matching for platelet transfusions to refractory patients. *Blood.* 1987; 70(1): 23–30.
40. Kopko P.M., Warner P., Kresie L., Pancoska C. Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. *Transfusion.* 2015; 55(2): 235–44.

41. Sayyadi M., Shaiegan M., Zarif M., Vaezi M., Mohammadi S. Platelet transfusion outcome and flow cytometric monocyte phagocytic assay (FMPA). Arch. Iranian Med. 2016; 19(6): 426–9.

42. Kiefel V., Freitag E., Kroll H., Santoso S., Mueller-Eckhardt C. Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. Ann. Hematol. 1996; 72(4): 280–5.

43. He Y., Zhao Y.X. Zhu M.Q., Wu Q., Ruan C.G. Detection of autoantibodies against platelet glycoproteins in patients with immune thrombocytopenic purpura by flow cytometric immunobead array. Clin. Chim. Acta. 2013; 415:176–80.

44. Fletcher C.H., Dom Bourian M.G., Millward P.A. Platelet transfusion for patients with cancer. Cancer Control. 2015; 22(1): 47–51.

45. Jackman R., Deng X., Bolgiano D., Utter G., Schechterly C., Lebedeva M., et al. Leukoreduction and ultraviolet treatment reduce both the magnitude and the duration of the HLA antibody response. Transfusion. 2014; 54(3): 672–80.

46. Карпова О.В., Ройтман Е.В., Игнатова А.А. Оценка качества тромбоцитного концентрата, заготовленного методом афереза с использованием добавочного раствора SSP+. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014; 13(2): 20–4.

47. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Lafarge S., Acquart S., Chavarin P., Courbil R. Donor platelets stored for at least 3 days can elicit activation marker expression by the recipient's blood mononuclear cells: An in vitro study. Transfusion. 2009; 49(1): 91–8.

48. Головкина Л.Л., Кутьина Р.М., Зотиков Е.А., Калинин Н.Н., Штырева Е.М., Михайлова Е.А. Влияние плазмафереза, проводимого в сочетании с трансфузиями тромбоцитов, на активность антитромбоцитарных антител. Новое в трансфузиологии. 2001; 29: 57–65.

49. Головкина Л.Л., Кутьина Р.М., Зотиков Е.А., Калинин Н.Н., Штырева Е.М., Михайлова Е.А. Влияние плазмафереза, на активность антитромбоцитарных антител. Клиническая лабораторная диагностика. 2002; 4: 54–5.

50. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N., et al; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. J. Clin. Apher. 2010; 25(3): 83–177.

51. Калинин Н.Н. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. М.: Трекпор Технолоджи; 2006.

52. Михайлова Е.А., Ядрихинская В.В., Вернюк М.А., Устинова Е.А., Исаев В.Г., Штырева Е.М., Головкина Л.Л., Стремюхова А.Г., Калинин Н.Н., Савченко В.Г. Плазм- и лимфоцитаферез в комплексной терапии

апластической анемии. Труды VIII конференции московского общества гемафереза. Москва. 2000.

53. Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. Тактика трансфузионной терапии концентратами тромбоцитов у больных с депрессиями кроветворения. Гематология и трансфузиология. 2017; 62(4): 218–222.

54. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br. J. Haematol. 2003; 120(4): 574–96.

55. Liu W., Wu D., Hu T., Ye B. Efficiency of treatment with rituximab in platelet transfusion refractoriness: A study of 7 cases. Inter. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(8): 14080–4.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ АМЕГАКАРИОЦИТАРНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ КОНЦЕНТРАТАМИ ТРОМБОЦИТОВ

Абдиев К.М.

***Резюме.** Геморрагический синдром при заболеваниях крови, сопровождающихся амегакариоцитарной тромбоцитопенией, требует проведения гемостатической терапии концентратами тромбоцитов, качественной и безопасной трансфузионной терапии. Переливание концентратов тромбоцитов (КТ) является основным эффективным методом устранения геморрагических осложнений при тромбоцитопении, вызванной сужением гематоэза или повышенным расходом тромбоцитов. Пиковая потребность в переливании КТ наблюдается при апластической анемии (АА), миелодиспластическом синдроме (МДС), различных вариантах острого лейкоза, а также после трансплантации гематоэтических стволовых клеток. Однако множественные переливания донорских тромбоцитов могут быть фактором риска развития аллоиммунизации лейкоцитами (HLA) и тромбоцитарными антигенами (НРА) донорских клеток крови и приводить к развитию иммунологической рефрактерности к переливаниям КТ. Таким пациентам, аллоиммунизированным после переливания КТ, рекомендуется переливание тромбоцитов по индивидуальному выбору с использованием иммунологических тестов на совместимость пар "донор – реципиент". При мультиаллоиммунизации выбор пары "донор – реципиент" может быть трудным или невозможным. В этих случаях методом выбора может быть плазмаферез, целью которого является устранение аллоантител и аутоантител, циркулирующих в крови.*

***Ключевые слова:** амегакариоцитарная тромбоцитопения; трансфузии концентратов тромбоцитов; аллоиммунизация; иммунологическая рефрактерность; индивидуальный подбор; плазмаферез.*