

© А.В.Колосков, О.И.Филиппова, Е.А.Селиванов, В.Б.Мосягин, Б.Н.Челноков, Т.И.Яковлева, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.155.194]:612.11-089.583.29

*А.В.Колосков, О.И.Филиппова, Е.А.Селиванов, В.Б.Мосягин,
Б.Н.Челноков, Т.И.Яковлева*

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ГЕМОДИАЛИЗА

*A.V.Koloskov, O.I.Filippova, E.A.Selivanov, V.B.Mosyagin,
B.N.Chelnokov, T.I.Yakovleva*

USE OF CRYOPRESERVED RED CELLS FOR CORRECTION OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS TREATMENT

Российский Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Минздрава РФ, ГУЗ «Городская больница № 26»,
Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Изучены результаты лечения 17 больных (первая группа), получавших трансфузии криоконсервированных эритроцитов и 21 больного (вторая группа), получавших трансфузии отмытых эритроцитов. Продемонстрировано, что показатель прироста гемоглобина у больных в первой группе был выше по сравнению с аналогичным показателем у больных во второй группе. Кроме того, антианемический эффект при использовании криоконсервированных эритроцитов сохранялся более длительное время.

Ключевые слова: криоконсервированные эритроциты, анемия, гемодиализ

ABSTRACT

Two groups of patients were compared. The first group consisted of 127 patients treated with cryopreserved red cells and the second one - of 21 patients treated with washed red cells. The study has shown that the increase of hemoglobin in the first group was higher than that in the second group. In addition, the effect of treatment with cryopreserved red cells was retained for a longer time.

Key words: cryopreserved red cells, anemia, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является весьма распространенным явлением у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на лечении программным гемодиализом, и остается одним из основных факторов, снижающих качество жизни больных [2, 5]. Ведущей причиной развития анемии при заболевании почек является снижение продукции эритропоэтина.

Внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина позволило добиться значительных успехов в лечении анемии у больных с ХПН. Учитывая патогенетическую направленность действия эритропоэтина, его применение следует считать методом выбора при лечении нефрогенной анемии. Однако высокая стоимость препаратов рекомбинантного эритропоэтина все еще остается существенным фактором, ограничивающим его доступность для пациентов.

Кроме того, нарушения гемостаза, потеря крови через желудочно-кишечный тракт, гемолиз, кровопотери при проведении сеансов диализа могут быть причинами достаточно резкого снижения гемоглобина у больных с ХПН, что может потребовать неотложной коррекции анемического синдрома с использованием трансфузии донорских эритроцитов.

Таким образом, в настоящее время нельзя полностью избежать применения донорских эритроцитов для коррекции анемического синдрома у больных с патологией почек. Роль гемотрансфузионной терапии остается особенно значимой в случаях, требующих оказания неотложной помощи больному.

Закономерно, что применение компонентов донорской крови делает актуальной задачу обеспечения безопасности трансфузионной терапии [4]. Одним из направлений снижения рис-

ка гемотрансфузионной терапии является использование более безопасных компонентов крови, например таких, как эритроциты, консервированные при умеренно низких температурах. Отмытые размороженные эритроциты обладают рядом преимуществ перед другими эритроцитарными средами.

Во-первых, эритроциты, консервированные методом замораживания, после длительного хранения практически не отличаются по физиологическим свойствам от свежезаготовленной эритроцитарной массы.

Во-вторых, в процессе процедуры замораживания-оттаивания и последующего отмывания данная трансфузионная среда в значительной степени освобождается от функционально неполноценных эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, микросгустков, калия и цитрата.

В-третьих, длительный период хранения (до 12 месяцев) позволяет накопить несколько доз эритроцитов от одного донора и обеспечить лечение по принципу один реципиент – один донор [3].

В-четвертых, данный срок хранения эритроцитов позволяет провести их карантинизацию и обеспечить для больного более высокую вирусологическую безопасность при использовании препаратов донорской крови.

Кроме того, метод консервации эритроцитов при умеренно низких температурах со сниженной концентрацией глицерина не требует сложного холодильного оборудования и дорогостоящих растворов для консервации и отмывания клеток крови, что делает его доступным для использования в практической медицине.

В своей работе мы преследовали цель оценить клиническую эффективность применения размороженных отмытых эритроцитов, консервированных при умеренно низких температурах, для коррекции анемического синдрома у больных с ХПН, получающих лечение методом гемодиализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 38 больных (21 мужчина и 17 женщин) в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст 53 года) с хронической почечной недостаточностью, получающих постоянную гемодиализную терапию на отделении хронического гемодиализа ГУЗ «Городская больница № 26» (Санкт-Петербург). Причиной развития хронической почечной недостаточности у 28 пациентов (16 мужчин и 12 женщин) явился хронический гломерулонефрит, у 4 боль-

ных (1 мужчина и 3 женщины) – поликистоз почек, у 2 человек (1 мужчина и 1 женщина) – мочекаменная болезнь, осложненная хроническим пиелонефритом, у 2 больных (1 мужчина и 1 женщина) – первично сморщенная почка и по 1 больному (мужчины) с диабетической нефропатией и врожденной гипоплазией почки.

Процедуры гемодиализа проводили на одноместных аппаратах «Искусственная почка» Fresenius A2008C (Германия), Hospal-Integra (Франция), Bellco-Formula – 2000 (Италия), B.Braun HD Secura (Германия), Althin-DW-1000 (Швеция). Использовался бикарбонатный диализирующий раствор «Меделен» (Россия) следующего состава: натрий 138-140 ммоль/л, калий 2,0 ммоль/л, кальций 1,75 ммоль/л, хлор 110 ммоль/л, бикарбонат 35,0 ммоль/л, магний 0,5 ммоль/л, ацетат 3,0 ммоль/л. Перед приготовлением диализирующего раствора очистку воды производили при помощи аппарата Battentechnik RO-18 (Швеция).

Использовались капиллярные диализаторы с мембранными из купрофана, гемофана и полисульфона фирмы Bellco (Италия), площадью поверхности 1,2 – 1,6 м². Процедуры гемодиализа проводили 3 раза в неделю по 4-6 часов при скорости кровотока 250 – 350 мл в минуту и скорости протока диализирующего раствора 500 мл в минуту. Величины трансмембранных давления варьировали в зависимости от планируемого объема ультрафильтрации для достижения «сухой» массы тела к концу сеанса гемодиализа. Все диализаторы подвергались репроцессингу с помощью раствора «Медлокс» фирмы «Меделен» (Россия).

Длительность диализной терапии в среднем составляла $70,4 \pm 8,6$ месяца (минимальная – 1 месяц, максимальная 192 месяца). Уровень креатинина до процедуры гемодиализа составлял в среднем $0,96 \pm 0,12$ ммоль/л (минимальный – 0,66 ммоль/л, максимальный – 1,37 ммоль/л), мочевины – $30,12 \pm 5,98$ ммоль/л (минимальный – 18,87 ммоль/л, максимальный – 41,05 ммоль/л), а после процедуры гемодиализа соответственно $0,42 \pm 0,03$ ммоль/л (минимальный – 0,23 ммоль/л, максимальный – 0,59 ммоль/л) и $13,35 \pm 5,37$ ммоль/л (минимальный – 6,64 ммоль/л, максимальный – 23,95 ммоль/л). Показатель Kt/V по Готчу составил от 1,1 до 1,5 (среднее $1,25 \pm 0,21$).

Средний уровень гемоглобина у больных составил $58,6 \pm 5,36$ г/л (минимальный – 35,0 г/л, максимальный 76,0 г/л). Среднее количество эритроцитов составило $2,03 \pm 0,11 \times 10^{12}/\text{л}$ (минимальное – $1,7 \times 10^{12}/\text{л}$, максимальное $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$), а

средний показатель гематокрита – $26.5 \pm 1.62\%$ (минимальный – 23,0%, максимальный 30,5%). Уровень сывороточного железа составлял в среднем – $13.81 \pm 0,99$ мкмоль/л (минимальный – 9,21 мкмоль/л, максимальный – 16,85 мкмоль/л), при этом средний уровень железосвязывающей способности сыворотки составлял – $78.67 \pm 12,54$ мкмоль/л (минимальный – 29,92 мкмоль/л, максимальный – 84,37 мкмоль/л).

Все больные были рандомизированы по случайному признаку и разделены на две группы.

В первую группу вошли 17 больных (9 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 35 до 69 лет (средний 54 года). Длительность диализной терапии у больных этой группы в среднем составляла $79,2 \pm 51,7$ месяца (минимальная – 11 месяцев, максимальная 192 месяца).

Во вторую группу вошел 21 пациент (12 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 41 до 75 лет (средний 56 лет). Длительность диализной терапии у представителей этой группы в среднем составляла $63,4 \pm 41,1$ месяца (минимальная – 1 месяца, максимальная – 132 месяца).

В первой группе проводилась гемотрансfusionная терапия размороженными отмытыми эритроцитами. Эритроцитарная масса для криоконсервации была получена из цельной донорской крови в первый час после ее заготовки, путем центрифугирования (центрифуга Sorvall RC 3C Plus, США) в течение 8 минут при факторе разделения 3600g и температуре + 4°C. Криоконсервацию эритроцитарной массы производили не позднее чем через 48 часов от момента заготовки по методике консервации эритроцитов при умеренно низких температурах со сниженной концентрацией глицерина, разработанной Российским НИИ гематологии и трансфузиологии Министерства здравоохранения РФ [1].

Для замораживания эритроцитов использовали криоконсервирующий раствор ЦНИИГПК 11₅M с содержанием глицерина 40 объемных %. В полимерный контейнер со 150 мл эритроцитов медленно (в течение 7 минут) при постоянном помешивании добавляли равный объем криоконсервирующего раствора. Полученную взвесь экспонировали 15 минут при комнатной температуре и помещали в электрохолодильник при минус 38 °C, где осуществлялось их нерегулируемое медленное замораживание и последующее хранение. Оттаивание эритроцитов производили в водяной бане при температуре + 44 °C в течение 12 минут при постоянном покачивании (60 циклов в 1 минуту). Отмывание эрит-

роцитов проводили при факторе разделения 1200g в течение 15 минут и температуре + 20°C (центрифуга Sorvall RC 3C Plus, США) последовательно в трех растворах хлорида натрия в понижающейся концентрации – 3,2%, 2,0% и 0,9 %.

Трансфузии отмытых размороженных эритроцитов проводились 1–2 раза в неделю, непосредственно во время процедуры гемодиализа, до достижения у пациента уровня гемоглобина 90 – 100 г/л. Индивидуальная доза трансфузии определялась с учетом уровня гемоглобина и клинического состояния больного. Средний объем трансфузии за курс лечения составил $670 \pm 230,5$ мл (минимальный – 370 мл, максимальный – 1120 мл).

Больные во второй группе получали трансфузионную терапию отмытыми эритроцитами, приготовленными стандартным способом из эритроцитарной массы со сроком хранения не более 48 часов. Эритроцитарная масса для отмывания была получена из цельной донорской крови по вышеописанной методике.

Трансфузии отмытых эритроцитов проводились 1–2 раза в неделю, непосредственно во время процедуры гемодиализа, до достижения у пациента уровня гемоглобина 90 – 100 г/л. Индивидуальная доза трансфузии определялась с учетом уровня гемоглобина и клинического состояния больного. Средний объем трансфузии за курс лечения составил $704 \pm 255,5$ мл (минимальный – 180 мл, максимальный – 1310 мл).

Как в первой, так и во второй группе все больные получали эритроцитарную массу одногруппную по антигенным системам АВО, Резус и Келл.

При анализе эффективности использования размороженных отмытых эритроцитов и отмытых эритроцитов для коррекции анемического синдрома оценивали средний уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрит до лечения, сразу после завершения курса лечения и через 1 месяц после лечения, а также изменения основных биохимических показателей в указанные сроки. Кроме того, оценивали средний прирост уровня гемоглобина у пациентов в расчете на 100 мл перелитой трансфузионной среды после 1-й и 2-й трансфузии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общепринятых методов медицинской статистики. Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v. 7.0., Statistica for

Таблица 1

Основные гематологические и биохимические показатели у исследуемых больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Ед.измерен.	1-я группа (n=17) (размороженные отмытые эритроциты)			2-я группа (n=21) (отмытые эритроциты)		
		до лечения	после лечения	через 1 мес. после лечения	до лечения	после лечения	через 1 мес. после лечения
гемоглобин	г/л	56,6±9,12	100,5±13,21*	93,6±17,9*	61,1±11,1*	95,5±6,02*	78,8±7,7*
эритроциты	$\times 10^{12}/\text{л}$	2,1±0,24	2,91±0,14*	3,02±0,19*	2,31±0,29*	3,01±0,17*	2,82±0,21*
гематокрит	%	25,6±3,56	31,4±3,27*	30,1±3,11*	26,5±2,98*	29,9±3,01*	27,8±3,42*
железо	мкмоль/л	13,4±5,72	13,9±6,06	12,0±5,89	15,8±5,14	14,0±5,58	14,8±5,79
железосвязывающая способность	мкмоль/л	25,2±7,6	27,5±6,83	26,7±7,25	24,8±6,42	24,0±7,58	25,9±7,29
общий белок	г/л	69,1±4,58	70,1±3,61	68,3±3,46	67,5±5,2	69,5±3,58	65,3±3,63
билирубин	мкмоль/л	6,5±1,58	7,1±1,49	9,7±2,81	6,6±0,97	6,5±1,75	9,9±1,47
АЛТ	ед.	28,3±14,9	29,1±10,59	37,5±11,31	25,4±13,77	28,6±12,68	22,9±9,97
АСТ	ед.	25,7±9,72	33,9±14,25	32,7±13,19	22,1±8,21	25,4±10,23	26,9±12,32
креатинин до начала диализа	ммоль/л	0,99±0,11	0,87±0,09	0,87±0,09	1,04±0,13	1,05±0,13	1,06±0,17
креатинин после диализа	ммоль/л	0,37±0,08	0,34±0,07	0,34±0,07	0,44±0,07	0,45±0,07	0,46±0,07
мочевина	ммоль/л	27,6±5,23	27,4±4,8	33,5±8,26	32,1±8,45	33,4±8,2	33,4±8,02
калий	ммоль/л	5,2±0,59	5,6±0,47	5,7±0,6	5,5±0,81	5,6±0,55	5,5±0,61
кальций	ммоль/л	2,1±0,28	2,1±0,27	11,9±0,28	2,0±0,23	1,9±0,2	2,0±0,21
фосфор	ммоль/л	1,9±0,49	1,8±0,51	1,8±0,48	2,0±0,5	2,2±0,51	1,9±0,51
натрий	ммоль/л	138,2±4,1	138,9±6,49	138,0±5,12	139,3±1,91	138,7±5,21	138,9±4,62

Примечание. * - различия между 1-й и 2-й группами статистически достоверны ($p < 0,01$)

Windows v.7). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы «р» принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из данных, представленных в табл. 1, проведение гемотрансфузионной терапии анемического синдрома не ухудшало основные биохимические показатели, оцениваемые при проведении гемодиализа, у представителей, как первой, так и второй исследуемых выборок.

Гемотрансфузионная терапия была эффективной как у больных первой группы, получавших отмытые размороженные эритроциты, так и у больных второй группы, получавших отмытые эритроциты. Однако эффективность использования размороженных отмытых эритроцитов для коррекции анемического синдрома у больных с хронической почечной не-

достаточностью, получающих лечение методом гемодиализа, была выше. Так, в первой группе в результате проделанной терапии отмечено повышение среднего показателя уровня гемоглобина с $56,6 \pm 0,00$ г/л до $100,5 \pm 0,0$ г/л, а во второй – с $61,1 \pm 0,00$ г/л до $95,5 \pm 0,00$ г/л. Различие между группами было статистически достоверным ($p < 0,01$). При этом средний объем трансфузии за курс лечения был несколько выше во второй группе ($704 \pm 255,5$ мл в сравнении с $670 \pm 230,5$ мл).

Помимо различий в эффективности повышения уровня гемоглобина, было отмечено, что в 1-й группе больных через 1 месяц после завершения лечения средний уровень гемоглобина был достоверно ($p < 0,01$) выше данного показателя у представителей второй группы ($93,6 \pm 17,9$ г/л и $78,8 \pm 7,7$ г/л соответственно).

При оценке среднего уровня прироста уровня гемоглобина в расчете на 100 мл перелитой

Таблица 2

Прирост уровня гемоглобина у больных при повторных трансфузиях в зависимости от используемой трансфузионной среды ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемая группа	Прирост уровня гемоглобина (г/л) в расчете на 100 мл трансфузионной среды		
	после 1-й трансфузии	после 2-й трансфузии	за весь курс
1-я группа (размороженные отмытые эритроциты)	5,5 ± 2,89	7,49 ± 3,6 *	6,63 ± 2,8 *
2-я группа (отмытые эритроциты)	5,2 ± 2,61	4,6 ± 2,33 *	4,95 ± 2,5 *

Примечание. * - различия между 1-й и 2-й группами статистически достоверны ($p < 0,01$)

трансфузионной среды обнаружено (табл. 2), что этот показатель был выше у пациентов в первой группе, по сравнению с таковым у больных во второй группе ($6,63 \pm 2,8$ мл и $4,95 \pm 2,5$ мл соответственно), при этом различие было статистически достоверным ($p < 0,01$).

Анализ динамики среднего прироста уровня гемоглобина в расчете на 100 мл перелитой трансфузионной среды показал, что данный показатель варьировал в зависимости от кратности трансфузий, и имел различные тенденции у больных первой и второй групп. Так, у представителей первой группы среднее значение показателя прироста гемоглобина в расчете на 100 мл перелитой трансфузионной среды составило $5,5 \pm 2,89$ мл и $7,49 \pm 3,6$ мл, соответственно после 1-й и 2-й трансфузии. У больных во второй выборке данный показатель составлял соответственно $5,2 \pm 2,61$ мл и $4,6 \pm 2,33$ мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что отмытые размороженные эритроциты, консервированные при умеренно низкой температуре (-38°C) являются трансфузионной средой, превосходящей по клинической эффективности отмытые эритроциты, хранившиеся в стандартных условиях ($+4^{\circ}\text{C}$).

Размороженные отмытые эритроциты эффективно повышают показатель гемоглобина после первой трансфузии и усиливают свой антианемический эффект при повторной трансфузии. Антианемический эффект после использования

отмытых размороженных эритроцитов сохраняется более длительное время в сравнении с таким после переливания отмытых эритроцитов.

Таким образом, размороженные отмытые эритроциты являются эффективной трансфузионной средой для неотложной коррекции анемического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью, применение которой позволяет обеспечить более высокий уровень безопасности гемотрансфузионной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют полагать, что размороженные отжитые эритроциты могут быть рекомендованы в качестве адекватной трансфузионной среды для неотложной терапии анемии у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение поддерживающим гемодиализом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Метод криоконсервации эритроцитов при умеренно низких температурах со сниженной концентрацией глицерина. Методические рекомендации. - Л., 1990. – 15 с.
2. Мухин Н.А., Тареева И.Е. Диагностика и лечение болезней почек. – М. Медицина, - 1985. – 240 с.
3. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология. – М. Гэотар Медицина, - 1997. – 575 с.
4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. - СПб., Питер, - 2000. – 320 с.
5. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек. – СПб., Ренкор, 1995. – 480 с.

Поступила в редакцию 1.10.2002 г.