

Клинический случай трансформации ABO-принадлежности пациента в процессе лечения онкогематологического заболевания

Е. А. Попонина, Е. В. Бутина, И. П. Татаурова, Ф. С. Шерстнев, Н. А. Зорина,
Г. А. Зайцева, М. Н. Хоробрых, Н. В. Минаева, И. В. Парамонов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Резюме

При определении ABO-принадлежности у онкогематологических больных можно столкнуться с трудностями, обусловленными ослаблением экспрессии антигенов на эритроцитах, присутствием в крови полиспецифических антител или наличием нескольких популяций эритроцитов (эритроцитарный химеризм). В данной работе представлен клинический пример трансформации ABO-принадлежности пациента в процессе лечения онкогематологического заболевания и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Описана тактика трансфузионной терапии.

Ключевые слова: эритроциты, антигены, ABO, онкогематологические заболевания, экспрессия антигенов, химеризм.

Введение

Определение группы крови по системе ABO является одним из важнейших исследований в лабораторной практике. Заключение о групповой принадлежности делают на основании наличия или отсутствия антигенов A и B на эритроцитах, а также присутствия анти-A- и анти-B-антител в исследуемой крови (перекрестный метод) [1, 2, 3].

На эритроцитах человека могут находиться следующие антигены системы ABO: A, B и H. Они представляют собой гликолипиды и гликопротеины.

Отличия в серологической специфичности определяются терминальными сахарами (α -N-ацетилгалактозамин, D-галактоза и L-фукоза соответственно у А, В и Н), прикрепленными к основной цепи, одинаковой для всех групповых антигенов. Антигенные детерминанты А и В строятся путем добавления остатков сахаров к углеводородной цепи молекулы антигена Н. Антиген Н является предшественником антигенов А и В, он обнаруживается в большом количестве на поверхности эритроцитов, принадлежащих к группе крови О. За формирование отличий антигенов отвечают ферменты гликозилтрансферазы, синтез которых предопределен наследственно [4].

Известно, что антигены групп крови могут модифицироваться. Ослабление выраженности или полная утрата антигенных детерминант на эритроцитах описаны у больных онкологическими заболеваниями и лейкозами [5, 6]. Причина этих изменений неясна, возможно, определенную роль играет нарушение синтеза гликозилтрансфераз. В одних случаях снижение активности трансфераз проявляется в виде слабых форм антигена А, в других — в виде химеризма (одновременное присутствие в кровотоке эритроцитов А и О) [7].

При исследовании групповой принадлежности могут наблюдаться отклонения от обычной картины агглютинации. Это выражается в отсутствии специфической или наличии неспецифической агглютинации, а также в несовпадении результатов исследования моноклональными антителами и стандартными эритроцитами [8, 9, 10, 11, 12]. В качестве иллюстрации к представленным сведениям приводим пример клинического наблюдения. Для определения АВО, резус-принадлежности, фенотипа эритроцитов и скрининга антител использовались реактивы и оборудование (автоматический иммуногематологический анализатор ИН-1000) фирмы Bio-Rad (Швейцария).

Описание клинического наблюдения

Пациентка С., 4 года 6 месяцев. Госпитализирована в тяжелом состоянии в детское отделение гематологии и химиотерапии Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России с диагнозом: «ювенильный миеломоноцитарный лейкоз», хроническая фаза.

В результате обследования при поступлении были получены следующие данные: антигены А и В не выявлены, анти-А-антитела не выявлены, анти-В-антитела выявлены (рис. 1).

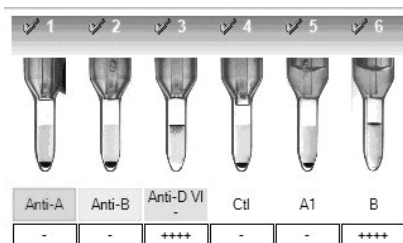


Рис. 1. Результат первичного определения АВО и резус-принадлежности

Результат трактовался как группа крови О, Rh-принадлежность — положительная, фенотип: CcDEe, Cw-, K- k+ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты иммуногематологических исследований пациентки С

Дата	Антигены на поверхности исследуемых эритроцитов		Наличие изоагглютининов		Прямая проба Кумбса
	А	В	анти-А	анти-В	
Первичное обследование 22.11.2017	–	–	–	++++	
22.12.2017	–	–	–	++++	
После 2 курсов ХТ					
29.01.2018	Химера (60+/40-)	–	–	++++	–
07.02.2018	Химера (60+/40-)	–	–	++++	–
После аллотГСК					
+3 дня (16.03.18)	Химера (70+/30-)	–	–	++++	+
день +10 (23.03.18)	Химера (60+/40-)	–	–	+	+/-
день +20 (02.04.18)	Химера (70+/30-)	Химера (20+/80-)	–	–	–
день +27 (09.04.18)	Химера (80+/20-)	Химера (50+/50-)	–	–	–
день +35 (17.04.18)	Химера (90+/10-)	Химера (70+/30-)	–	–	–
день +41 (23.04.18)	Химера (95+/5-)	Химера (90+/10-)	–	–	–
день +56 (08.05.18)	++++				
100%-й донорский химеризм	++++				
100%-й донорский химеризм	–	–	–		

Назначен курс химиотерапии (флюдарабин, цитозар 29.11.2017 — 03.12.2017) и сопроводительной терапии, в том числе трансфузионной. Пациентка за время первой госпитализации получила четыре трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), в суммарном объеме 600 мл О Rh-положительный, криопреципитат — 4 ед. О Rh-положительный, 19 трансфузий тромбоцитного концентрата (ТК), суммарно 66 доз О Rh-положительный, восемь трансфузий эритроцитарной массы, суммарно 1200 мл О Rh-положительный. Перед трансфузиями повторно проверялась группа крови паци-

ентки, группа крови донора и проба на индивидуальную совместимость (при переливании эритроцитарной массы), проводилась биологическая проба. Все трансфузии прошли без особенностей, клинических признаков гемолиза не было, что не вызвало необходимости проводить прямую пробу Кумбса (табл. 2). Диагностирована неиммунная рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов, обусловленная спленомегалией (анти-HLA-антитела не выявлены). Трансфузии ТК проводились при уровне тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ практически ежедневно с целью профилактики геморрагического синдрома. При повторном исследовании АВО-принадлежности пациентки (22.12.2017) получен тот же результат. Выдано заключение о группе крови О (табл. 1), резус-фенотип без изменений.

Таблица 2

Трансфузии и динамика лабораторных показателей

Дата	Перелито				Результаты исследований			
	Эритроциты, мл	ТК, доз	СЗП, мл	Криопреципитат	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	Билирубин общий, кмоль/л	ЛДГ, Ед/л
22.11		4	150		102	8	24,3	–
23.11				4				
24.11		2	150		81	4	16,9	
25.11	150	2	150		68	9		
26.11		2	150		85	10		
27.11		4			90	11	17,3	270
28.11	150	4			70	6		
29.11		3			85	9		
01.12		4			80	6		
02.12	150	3			69	6		
03.12		2			81	6		
04.12	150	4			68	3	19,0	107
05.12		4			83	6		
06.12	150	4			74	2		
09.12		4			74	19		
10.12	150	4			69	21		
12.12		4			70	11	13,9	71
13.12	150	4			100	16		
15.12		4			80	10		
16.12	150	4			73	15		
17.12					84	49	11,5	
Итого	1200	66	600	4				

Проведен второй курс химиотерапии FLAM (25.12.2017 — 29.12.2017), с января 2018 г. начата терапия роаккутаном и цитозаром. После повторного курса химиотерапии при исследовании АВО-принадлежности обнаружено наличие двух популяций эритроцитов: несущих антиген А и без такового (рис. 2, табл. 1).

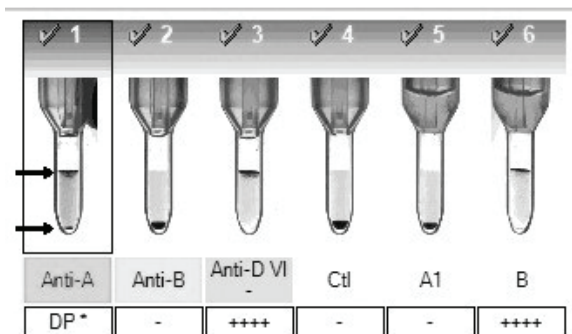


Рис. 2. Результат определения АВО и резус-принадлежности после двух курсов ХТ

Примечание: стрелками указаны двойные популяции эритроцитов.

Выдано заключение: А-химера, анти-В-антитела, Rh-принадлежность — положительная, фенотип: CcDEe, Cw-, K- k+. Прямая проба Кумбса от 29.01.2018 — отрицательная. Исходя из полученных результатов была изменена трансфузионная тактика — разрешено использование только отмытых эритроцитов O, совместимых по резус-фенотипу, и тромбоцитного концентрата A Rh-положительный. Таким образом, исключалось переливание трансфузионных сред, содержащих анти-А-антитела, чтобы избежать обратного гемолиза — разрушения собственных эритроцитов реципиента антителами донора. Пациентке проведено переливание 150 мл отмытых эритроцитов O, совместимых по резус-фенотипу, и две трансфузии ТК A Rh-положительного, в сумме 6 доз.

При следующем исследовании в КНИИГиПК, через одну неделю (07.02.2018) получены аналогичные результаты: химеризм по антигену А сохраняется, резус-фенотип прежний. Лабораторных и клинических признаков гемолиза не выявлено.

В Кировском регистре неродственных доноров костного мозга найден полностью HLA-совместимый (10/10) неродственный донор: женщина, 45 лет, группа крови АВ, Rh-принадлежность — положительная; фенотип: CcDee, Cw-, K- k+. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) проведена 13.03.2018. В качестве трансфузионной поддержки во время гипоплазии кроветворения пациентка получила три трансфузии

облученного ТК АВ Rh-положительный — 11 доз, три трансфузии эритроцитов отмытых облученных О Rh-положительный, в объеме 450 мл.

После трансплантации постепенно исчезли анти-В-антитела, нарастало количество эритроцитов с антигеном А. На 20-й день появились эритроциты, несущие антиген В. Степень выраженности антигена D соответствовала таковой у донора ГСК. Донорский химеризм 100%-но достигнут на 56-й день после трансплантации (рис. 3, 4).

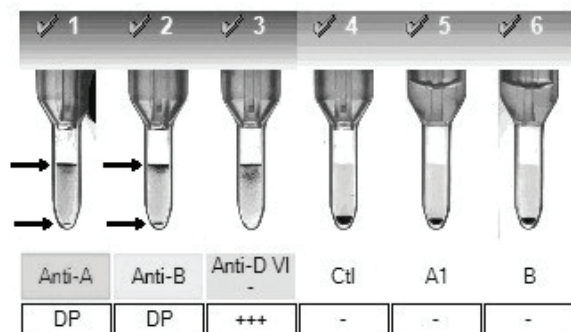


Рис. 3. Результат определения АВО и резус-принадлежности после аллогенной ТКМ день +35

Примечание: стрелками указаны двойные популяции эритроцитов.

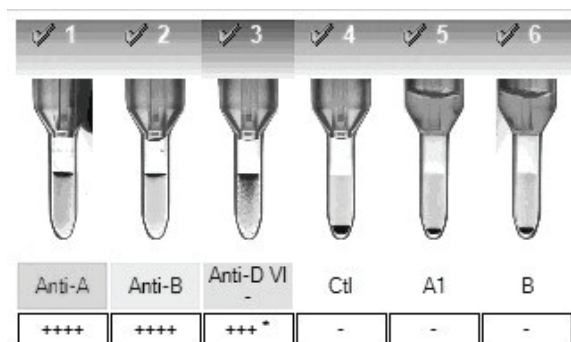


Рис. 4. Результат определения АВО и резус-принадлежности после аллогенной ТКМ день +56

Примечание: стрелками указаны двойные популяции эритроцитов.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении у пациентки из-за тяжести состояния по основному онкогематологическому заболеванию экспрессия антигена А снизилась до полного исчезновения, что привело к выводу о принадлежности больной к О группе. Отсутствие анти-А-антител было трактовано как результат депрессии иммунной системы и образования антител. Переливание компонентов крови О группы не привело к обратному гемолизу и к посттрансфузионным осложнениям. После проведения химиотерапии и улучшения состояния пациентки экспрессия антигена А на эритроцитах стала восстанавливаться, АВО-принадлежность — А. АллотГСК привела к последующей смене группы крови — на АВ с исчезновением продукции анти-А,В-антител.

Заключение

На примере описанного клинического наблюдения продемонстрировано, что у пациентов онкогематологического профиля возможны изменения в результатах иммуногематологических исследований, связанные с ослаблением экспрессии антигенов и наличием неспецифической агглютинации, а также вследствие аллотГСК. Клиницистам следует помнить о возможности трансформации групповой принадлежности больного и быть готовыми к изменению трансфузионной тактики. В сложных диагностических случаях целесообразно проведение молекулярно-генетического типирования, позволяющего с высокой точностью идентифицировать групповую принадлежность пациента. Кроме того, таким пациентам для трансфузии рекомендуется использовать отмые эритроциты группы крови О вместо эритроцитов, содержащих анти-А-, анти-антитела.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-04-00162А.

Литература

1. Иммуногематологическое обследование доноров крови и/или ее компонентов и реципиентов: методические указания / Н. В. Минеева, Е. В. Бутина. — СПб. — 2017. — 58 с.
2. Головкина Л. Л., Каландаров Р. С., Стремоухова А. Г., Журавлев В. В. Иммунологическое обеспечение трансфузий эритроцитсодержащих сред в клиниках гематологического научного центра // Трансфузиология. — 2014. — Т. 15. — № 2. — С. 55–56.
3. Бутина Е. В., Зайцева Г. А., Шерстнев Ф. С. и соавт. Иммуногематологический мониторинг доноров и реципиентов // Вестн. службы крови России. — 2014. — № 4. — С. 19–23.
4. Донсков С. И., Мороков В. А. Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1016 с.
5. Nambiar R. K., Narayanan G., Prakash N. P. et al. Blood group change in acute myeloid leukemia // Proceedings (Baylor University Medical Center). — 2017. — Vol. 30, № 1. — P. 74–75.
6. van der Hart M., van der Veer M., van Loghem J. J. Change of blood group B in a case of leukemia // Vox Sang. — 1962. — № 7. — P. 449–453.
7. Dobrovic A., O'Keefe D., Sage R. E. et al. Imprinting and loss of ABO antigens in leukemia // Blood. — 1993. — Vol. 82, № 5. — P. 1684–1685.
8. Минеева Н. В., Пашкова И. А., Кробинец И. И. и соавт. Оптимизация подбора совместимых пар «донор — реципиент»: роль скрининга антител и фенотипирования антигенов эритроцитов реципиентов при гемотрансфузиях // Трансфузиология. — 2015. — № 2. — С. 52–59.
9. Бутина Е. В., Т. А. Коряковцева, О. Д. Максимов и соавт. Результаты скрининга и идентификации антиэритроцитарных антител у пациентов гематологической клиники // Трансфузиология. — 2018. — № 1. — С. 57–66.
10. Минеева Н. В., Пашкова И. А., Кробинец И. И. и соавт. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов (обзор литературы) // Онкогематология. — 2015. — Т. 10. — № 4. — С. 60–65.
11. Минеева Н. В., Пашкова И. А. Специфичность антиэритроцитарных антител у больных многопрофильного стационара // Трансфузиология. — 2014. — Т. 15, № 1. — С. 53–54.
12. Минеева Н. В., Гавровская С. В., Кробинец И. И. и соавт. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных, антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями // Онкогематология. — 2013. — № 4. — С. 13–17.

Clinical case of transformation of patient's ABO-accessory in the course of treatment of hematological malignancy

E. A. Poponina, E. V. Butina, I. P. Tataurova, F. S. Sherstnev, N. A. Zorina,
G. A. Zaitseva, M. N. Khorobrykh, N. V. Minaeva, I. V. Paramonov

Determining the ABO-group in oncohematological patients may be associated with difficulties due to the weak expression of antigens on red blood cells, the presence of polyspecific antibodies in the blood, and the presence of several erythrocyte populations (mixed field reaction). In this study, a clinical example of the patient's ABO-transformation in the course of treatment of oncohematological disease and subsequent transplantation of hematopoietic stem cells is present. The tactics of transfusion therapy are described.

Key words: *red blood cells, antigens, ABO, oncohematological diseases, antigen expression, mixed field reaction.*

Адрес для корреспонденции

Елена Александровна Попонина,
к. м. н., научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУН КНИИГиПК
ФМБА России,
610027, г. Киров, Красноармейская ул., 72,
тел. +7 (8332) 54-51-83
e-mail: senkina.elena@rambler.ru