

Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластозами

А.Ф. Рахмани, Е.А. Михайлова, И.В. Дубинкин, О.С. Калмыкова, В.С. Галузяк, В.В. Троицкая, Т.В. Гапонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Анжелика Фаридовна Рахмани angelique.r86@mail.ru

Введение. Рефрактерность к трансфузиям донорских концентратов тромбоцитов (КТ) неблагоприятно влияет на проведение комплексной терапии у гематологических больных. Поэтому целесообразно проводить индивидуальный подбор донорских тромбоцитов. В случаях высокой степени аллоиммунизации с образованием полиспецифических антител, когда индивидуальный подбор затруднен, в программу лечения включают плазмаферез (ПА).

Цель работы: оценить эффективность трансфузий КТ с учетом индивидуального подбора у гематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям и применение ПА в сочетании с индивидуальным подбором в качестве второй линии терапии.

Материалы и методы. С сентября 2015 г. по декабрь 2017 г. в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ наблюдался 91 больной с рефрактерностью к трансфузиям КТ из 1263 больных, получавших трансфузии КТ. Медиана возраста составила 43 (18–71) года, соотношение полов М/Ж – 38/53. В исследование были включены 20 больных апластической анемией (АА), 17 – миелодиспластическим синдромом (МДС), 45 – острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 9 – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Всем больным проводились трансфузии КТ с индивидуальным совмещением (HLA/HPA) методом адгезии на твердой фазе (Immucor). У 28 больных из 91 (30 %) в связи с высокой степенью аллоиммунизации и отсутствием возможности подобрать совместимого донора КТ возникла необходимость в проведении ПА в качестве 2-й линии терапии: АА – 4 (20 %); МДС – 8 (47 %); ОМЛ – 12 (26 %); ОЛЛ – 4 (44 %). Медиана возраста составила 48 (23–71) лет. Соотношение М/Ж – 8/20. Каждому больному проведено от 2 до 15 процедур (в среднем – 6). Все больные сразу после процедуры ПА получали трансфузии КТ по индивидуальному подбору с помощью перекрестного совмещения. Эффективность трансфузий КТ оценивали по абсолютному приросту (АПТ) и скорректированному приросту тромбоцитов (СПТ), купированию геморрагического синдрома.

Результаты. У 26 из 28 рефрактерных к трансфузиям КТ больных с высокой степенью аллоиммунизации проведение ПА позволило подобрать совместимые тромбоциты, что приводило к купированию геморрагического синдрома, увеличению АПТ с $3,3 \times 10^9/\text{л}$ до $29,5 \times 10^9/\text{л}$ и СПТ с 1,3 до 10,7. На фоне проведения ПА снизилось количество несовместимых пар донор – реципиент в среднем: АА ($n = 4$) – с 91,7 до 50,2 %; МДС ($n = 8$) – с 89,6 до 31,6 %; ОМЛ ($n = 12$) – 86,0 до 40,5 % и ОЛЛ ($n = 4$) – с 91,7 до 37,7 %. У 2 больных с высокой степенью аллоиммунизации и после проведения ПА не удалось подобрать совместимые тромбоциты и трансфузии КТ были неэффективны (АПТ = $5 \times 10^9/\text{л}$, СПТ = 1), также не удавалось полностью купировать геморрагический синдром, однако удалось снизить степень его выраженности.

Заключение. При развитии рефрактерности к трансфузиям КТ и неэффективности индивидуального подбора тромбоцитов в качестве 2-й линии терапии следует применять ПА, который в сочетании с индивидуальным подбором увеличивает вероятность совместимых пар донор – реципиент и повышает клиническую эффективность трансфузий КТ. При неэффективности ПА в сочетании с индивидуальным подбором необходимо исключать синдром повышенного потребления и другие механизмы развития рефрактерности.

Ключевые слова: рефрактерность к трансфузиям концентратов тромбоцитов; аллоиммунизация; индивидуальный подбор тромбоцитов; плазмаферез

Для цитирования: Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. и др. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластозами. Онкогематология 2018;13(2):62–72

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72

Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis

A.F. Rakhmani, E.A. Mikhaylova, I.V. Dubinkin, O.S. Kalmikova, V.S. Galuzyak, V.V. Troitskaya, T.V. Gaponova
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy proezd, Moscow 125167, Russia

Summary. Refractoriness to transfusions of platelet concentrates (PC) adversely affects the conduct of complex therapy in hematological patients. Individual selection of platelets is recommended for such patients. In cases of high degree of alloimmunization with the formation of polyspecific antibodies, when individual selection is difficult, procedures plasmapheresis (PPs) is included in the treatment program.

Aims: to evaluate the effectiveness of PC transfusions by individual selection in patients refractory to transfusions and the use of PPs as a second line therapy in combination with individual platelet selection.

Materials and methods: from September 2015 to December 2017, 91 patients with refractory to PC transfusions from 1263 patients who received PC transfusion were observed in the center's clinics.

The median age was 43 (18–71) years. M/F – 38/53. Patients: 20 – aplastic anemia (AA), 17 – myelodysplastic syndrome (MDS), 45 – acute myeloid leukemia (AML), 9 – acute lymphoblastic leukemia (ALL). All patients underwent PC transfusion by individual selection (HLA/HPA) Immucor's Capture-P solid phase technology. In 28 (30 %) of 91 patients, due to the inability to select, there was a need for PP as a second line therapy. Patients: AA – 4 (20 %); MDS – 8 (47 %); AML – 12 (26 %); ALL – 4 (44 %). The median age was 48 (23–71) years. M/F – 8/20. From 2 to 15 procedures were performed (on average – 6) for each patient. All patients received PC transfusions by individual selection by cross-matching immediately after the PP procedure. The efficacy of PC transfusions was assessed by Absolute Platelet Increment (API) and Corrected Count Increment (CCI), relief of hemorrhagic syndrome.

Results: in 26 of 28 refractory to PC transfusions patients, in the absence of compatible donor platelets, carrying out PPs in combination with subsequent individual platelet selection promoted relief of hemorrhagic syndrome, increase in API from $3.3 \times 10^9/L$ at $29.5 \times 10^9/L$ and CCI from 1.3 to 10.7. Against the background of PPs, combined with individual selection, the degree of alloimmunization (the percentage of incompatible pairs) decreased on average: AA ($n = 4$) – from 91.7 to 50.2 %; MDS ($n = 8$) – from 89.6 to 31.6 %; AML ($n = 12$) – 86.0 to 40.5 % and ALL ($n = 4$) – from 91.7 to 37.7 %. In 2 patients with a high degree of alloimmunization and after carrying out PPs, it was not possible to select compatible platelets, PC transfusions were ineffective (API = $5 \times 10^9/L$, CCI = 1), and hemorrhagic syndrome was not completely managed, but its severity was reduced.

Conclusions. With the development of refractoriness to PC transfusions and the ineffectiveness of individual platelet selection, PPs should be used as the second line of therapy, which, combined with individual selection, increases the likelihood of compatible donor-recipient pairs and increases the clinical efficacy of PC transfusions. When PPs is ineffective in combination with individual selection, it is necessary to exclude the syndrome of increased consumption and other mechanisms of refractoriness.

Key words: refractoriness to transfusions of platelet concentrates; alloimmunization; individual selection of platelets; plasmapheresis

For citation: Rakhmani A.F., Mikhaylova E.A., Dubinkin I.V. et al. Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Onkoematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):62–72.

Введение

Множественные трансфузии донорских концентратов тромбоцитов (КТ) могут стать причиной развития аллоиммунизации, которая клинически будет проявляться посттрансфузионными реакциями, а также может стать причиной рефрактерности к трансфузиям КТ. Рефрактерность к трансфузиям КТ характеризуется отсутствием клинического эффекта, развитием посттрансфузионных реакций и снижением количества циркулирующих тромбоцитов, что в дальнейшем может оказать неблагоприятное влияние на проведение адекватной комплексной терапии из-за повышенного риска развития тяжелого геморрагического синдрома у больных с глубокой тромбоцитопенией [1, 2].

На данный момент можно назвать основные факторы, способствующие развитию аллоиммунизации и посттрансфузионных реакций: предшествующие беременности, множественные трансфузии компонентов донорской крови в анамнезе, наличие аутоиммунной патологии, наличие опухолевого процесса, инфекционные осложнения, генетическая предрасположенность [3, 4]. Аллоиммунизация – это процесс индукции иммунного ответа к аллоантигенам тромбоцитов донора с образованием антитромбоцитарных аллоантител у пациента, при этом возможно образование антител сразу к нескольким аллоантигенам тромбоцитов (HLA-I класса и HPA). Аллоиммунизация к тромбоцитам может приводить к рефрактерности к трансфузиям КТ, к посттрансфузионной пурпуре и к неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении [5, 6].

Развитие иммунной рефрактерности связано с наличием аллоантител к антигенам систем: Human Platelet Antigens (HPA), Human Leukocyte Antigen класса I (преимущественно HLA-A и HLA-B), эритроцитарных

(ABO, Lewis и других карбогидратов), которые представлены на мембране тромбоцитов. Все вместе они представляют антитромбоцитарные антитела [5, 6]. Аллоиммунизация к антигенам тромбоцитов развивается у 20–85 % больных, получающих множественные трансфузии КТ [7, 8].

При этом имеются данные, что образование аллоиммунных антител в процессе гемокомпонентной терапии происходит не у всех больных и склонность к антителообразованию зависит от HLA- и HPA-генотипа больного, иммуногенности HPA и HLA тромбоцитов доноров, а также наличия мононуклеарных клеток в КТ [9, 10].

J.P. Manis и L.E. Silberstein отметили, что присутствующие даже в небольшом количестве в КТ специализированные антигенпрезентирующие клетки, несущие антигены HLA II класса и их фрагменты (дендритные клетки, макрофаги), играют важную роль в развитии HLA-аллоиммунизации реципиентов [11]. Пороговой величиной, так называемой дозой иммуногенной нагрузки, является 1×10^6 антигенпрезентирующих клеток на трансфузию [1, 2].

Поскольку у гематологических больных с множественными трансфузиями КТ часто выявляют высокоактивные и полиспецифические антитромбоцитарные антитела, таким больным целесообразно переливать индивидуально подобранные тромбоциты [3, 5, 12].

Тромбоциты можно подбирать ручными методами (различные методы иммуноферментного анализа и лимфоцитотоксический тест), позволяющими дифференцировать антитела по направленности (изолированные анти-HLA, анти-HPA или сочетанные), либо на автоматическом анализаторе. Аппаратный метод на основе адгезии клеток на твердой фазе

(Immucor) позволяет осуществлять скрининг всех антитромбоцитарных антител класса G (суммарно анти-HLA и анти-HPA и др.) [3, 13].

Для определения антилейкоцитарных антител раньше использовали методику в стандартном лимфоцитотоксическом тесте. Исследование проводили с использованием панельного ряда донорских лимфоцитов случайных доноров или панели доноров с установленным HLA-фенотипом. Клеточную панель подбирали таким образом, чтобы были максимально представлены все известные HLA-антигены. Для проведения теста из периферической крови выделяли лимфоциты по методу Boyum (1974) [13]. Недостатком этого метода является определение только анти-HLA антител без учета анти-HPA антител, а также сложности с панелями донорских лимфоцитов, жизнеспособность которых должна составлять не менее 90 % [12, 13].

Общепринятые диагностические тесты могут быть трудно воспроизводимы из-за недостаточного отмывания, неполного удаления связанных на клетках неспецифических компонентов, а многократное отмывание часто приводит к агрегации клеток. Возможность неспецифической адгезии циркулирующих факторов, а также связывания на Fc-рецепторах вносит определенные коррективы в интерпретацию данных, поэтому особое значение приобретает адекватный контроль.

В связи с высоким полиморфизмом HLA и HPA аллоантигенов тромбоцитов генотипирование доноров и реципиентов с целью подбора совместимых пар нецелесообразно. В рутинной практике больным целесообразно переливать индивидуально подобранные тромбоциты методом перекрестного совмещения — адгезии тромбоцитов на твердой фазе (Capture-P). Данный метод является высокочувствительным и позволяет осуществлять одномоментный скрининг антитромбоцитарных антител всех специфичностей (суммарно анти-HLA и анти-HPA) и проводить индивидуальный подбор пары донор — реципиент с помощью перекрестного совмещения [14].

В случаях аллоиммунизации с образованием антител сразу к нескольким аллоантигенам тромбоцитов, когда индивидуальный подбор затруднен или невозможен, или при возникновении посттрансфузионных реакций негемолитического типа применяют плазмаферез (ПА) в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных донорских КТ в тот же день [15, 16].

Плазмаферез — неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит полное или частичное удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии [17, 18].

Лечебный ПА направлен на удаление плазмы, являющейся основным носителем циркулирующих аллоантител, а также способствует преодолению иммунологической рефрактерности к трансфузиям КТ и позволяет проводить адекватную заместительную гемостатическую терапию во время курсов иммуно-

супрессивной терапии и полихимиотерапии больных АА и гемобластозами [18, 19].

В данное исследование мы включили протокол терапии рефрактерности 1-й линии индивидуальный подбор пары донор—реципиент для всех больных с рефрактерностью к трансфузиям КТ. При неэффективности подбора вследствие высокой степени аллоиммунизации с образованием антител к нескольким аллоантигенам тромбоцитов одновременно, при наличии посттрансфузионных реакций в качестве 2-й линии мы применяли ПА в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных тромбоцитов в тот же день.

Цель исследования — оценить эффективность трансфузий КТ с учетом индивидуального подбора у гематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям и применение ПА в сочетании с индивидуальным подбором в качестве 2-й линии терапии

Материалы и методы

Первая линия гемотерапии

(индивидуальный подбор тромбоцитов)

Пациенты. В исследование включен 91 больной с рефрактерностью к трансфузиям КТ, что составило 7 % от общего числа больных, которым проводились трансфузии КТ ($n = 1263$).

Больные находились на стационарном лечении в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с сентября 2015 г. по декабрь 2017 г. Среди больных — 38 мужчин и 53 женщины. Медиана возраста составила 43 года (18–71). В исследование были включены: 20 больных апластической анемией (АА), соотношение М/Ж = 11/9; 17 больных миелодиспластическим синдромом (МДС), соотношение М/Ж = 8/9; 45 больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), соотношение М/Ж = 16/29; 9 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), соотношение М/Ж = 3/6.

У 91 больного имелись признаки рефрактерности к трансфузиям КТ, в связи с чем они включены в протокол «Индивидуальный подбор пары донор — реципиент для трансфузии тромбоцитов».

Критерии эффективности трансфузий. Клинические критерии эффективности трансфузии тромбоцитов — прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторные показатели эффективности переливания тромбоцитов — увеличение количества циркулирующих тромбоцитов (абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ), скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ)) через 1 ч и 24 ч после окончания трансфузии.

Трансфузию считают эффективной, если АПТ/1 ч увеличилась на 10×10^9 /л и более по отношению к исходному уровню [1, 2, 20].

Для стандартизации оценки эффективности трансфузий рассчитывается СПТ по следующей формуле:

$$\frac{\text{Площадь поверхности тела, м}^2 \times \text{АПТ, } 10^9/\text{л}}{\text{Количество перелитых тромбоцитов, } 10^{11}}$$

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 ч составил $>7,5$ и через 24 ч >5 [1, 2, 20].

Рефрактерность к трансфузиям КТ устанавливали по общепринятым критериям: 2 последовательные неэффективные трансфузии тромбоцитов, соответствующие стандартам заготовки, совместимых по системе АВО со сроком хранения не более 5 сут с момента заготовки, при скорректированном посттрансфузионном приросте СПТ через 24 ч <5 (табл. 1) [1, 2, 20, 23].

Таблица 1. Протокол «Индивидуальный подбор пары донор–реципиент для трансфузии тромбоцитов»

Table 1. Protocol «Individual selection of a donor–recipient pair for platelets transfusion»

Критерий включения в протокол Inclusion criterion
<p>Две последовательные неэффективные трансфузии тромбоцитов, соответствующие стандартам заготовки, совместимые по системе АВО, со сроком хранения не более 5 сут при АПТ $24 < 10 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов и СПТ $24 < 5$</p> <p>Two consecutive ineffective platelet transfusions, corresponding to preparation standards, compatible by ABO system, with a shelf life of not more than 5 days, with platelets API $24 < 10 \times 10^9/\text{L}$ and CCI $24 < 5$</p>

Примечание. АПТ – абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов.
Note. API – absolute platelet increment; CCI – corrected count increment.

Методика индивидуального подбора тромбоцитов с помощью технологии Capture-P. Совмещение пар донор – реципиент с учетом определения суммарных анти-HLA и анти-НРА антител и силы связывания аллоантител плазмы реципиента с тромбоцитами донора проводили в специализированной клинико-диагностической (иммуногематологической) лаборатории на автоматическом иммуногематологическом анализаторе Galileo-Neo (Immucor).

Для проведения трансфузии тромбоцитов по индивидуальному подбору не ранее чем за 24 ч до трансфузии у реципиента из вены брали 2–3 мл крови в пробирку с антикоагулянтом – этилендиаминтетрауксусной

кислотой (ЭДТА). Донорский материал был представлен КТ или пробиркой ЭДТА с цельной кровью.

Принцип перекрестного совмещения заключается в адсорбции донорских тромбоцитов на твердой фазе внутренней поверхности U-образных лунок 96-луночных микропланшетов Capture-P, инкубации с сывороткой (плазмой) реципиента с последующим отмыванием раствором Capture LISS и детекцией аллоантител на поверхности тромбоцитов после добавления индикаторных эритроцитов, нагруженных анти-human IgG антителами для взаимодействия с фиксированными на тромбоцитах аллоантителами.

При наличии в исследуемой сыворотке реципиента специфических циркулирующих антитромбоцитарных антител, анти-human IgG на поверхности индикаторных эритроцитов взаимодействуют с ними, что приводит к равномерному распределению эритроцитов по внутренней поверхности U-образных лунок – положительная проба (Positive), (рис. 1).

Положительная проба характеризует несовместимость пары донор – реципиент и измеряется количеством связавшихся антител плазмы реципиента с тромбоцитами донора (от 0 до 100 относительных единиц – Relative Units). При Relative Units >20 пару донор – реципиент считали несовместимой.

При отсутствии специфических тромбоцитассоциированных антител эритроциты образуют осадок в виде точки – отрицательная проба (Negative) (см. рис. 1).

Отрицательная проба характеризует совместимость пары донор – реципиент и определяется количеством связавшихся антител с тромбоцитами <20 Relative Units. Визуально сила связывания может быть оценена также в крестах (от 1+ до 4+) [21, 22].

Количество образцов донорских тромбоцитов для совмещений с каждым больным устанавливали индивидуально от 3 до 6 проб на 1 трансфузию КТ.

В среднем в группах: АА ($n = 20$) – 44,6 (2–240); МДС ($n = 17$) – 53,6 (4–153); ОМЛ ($n = 45$) – 49,2 (5–159); ОЛЛ ($n = 9$) – 43,8 (4–83). Из них трансфузий КТ по индивидуальному подбору выполнено в среднем 63 каждому больному. В среднем в группах: АА ($n = 20$) – 15,9 (2–80); МДС ($n = 17$) – 18,1 (4–50); ОМЛ ($n = 45$) – 18,0 (3–53); ОЛЛ ($n = 9$) – 11,0 (2–30).

Всего совмещений пар донор – реципиент выполнено 4459; из них совместимые – 2803, несовместимые – 1656.



Рис. 1. Результаты проб на индивидуальное совмещение
Fig. 1. Results of individual compatibility tests

Таким образом, у гематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям КТ вероятность подбора совместимого донора составляла 63 %. В связи с этим при стандартной процедуре подбора брали выборку из 3 случайных доноров тромбоцитов.

Вторая линия терапии (плазмаферез с последующей трансфузией концентрата тромбоцитов с индивидуальным подбором)

У 63 (69 %) из 91 больных удалось подобрать тромбоциты и провести эффективную трансфузию КТ. У 28 (31 %) из 91 больных не удавалось преодолеть рефрактерность с помощью подбора совместимых тромбоцитов: либо все исследованные пары донор–реципиент (7 и более) были несовместимы, либо трансфузии подобранных совместимых тромбоцитов были неэффективны: отсутствовала клиническая эффективность трансфузий и не было прироста лабораторных показателей. Этим больным в качестве терапии 2-й линии применяли процедуры ПА в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных КТ в тот же день. Больные: АА – 4 (20 %); МДС – 8 (47 %); ОМЛ – 12 (26 %); ОЛЛ – 4 (44 %). Соотношение полов: 8 мужчин и 20 женщин. Медиана возраста составила 48 лет (23–71).

У 21 из 28 (75 %) больных выявлялась высокая степень аллоиммунизации, во всех пробах совмещений результат был положительный, что не позволило подобрать совместимую пару донор – реципиент. У остальных 7 из 28 (25 %) больных выявлялась средняя степень аллоиммунизации (процент несовместимых пар донор–реципиент ниже 80), но подобранные иммунологически совместимые тромбоциты доноров были неэффективны.

Всего проведено 163 процедуры ПА на сепараторе крови PCS² (Haemonetics). В среднем у каждого больного проведено 6 процедур (от 2 до 15). Объем удаленной плазмы за 1 процедуру в среднем составил 1100 мл. Замещение проводилось физиологическим раствором, свежезамороженной плазмой и раствором альбумина (при низком значении общего белка в периферической крови). Средний интервал между процедурами составил 1–3 дня. Все больные получали трансфузии КТ по индивидуальному подбору в день процедуры ПА. Перекрестное совмещение и определение связывания антител реципиента с тромбоцитами донора методом адгезии на твердой фазе проводились на анализаторе Galileo-Neo (Immucog). Эффективность ПА в сочетании с индивидуальным подбором оценивали по лабораторным показателям эффективности трансфузий, купированию геморрагического синдрома, по вероятности подбора совместимых пар донор–реципиент.

Результаты и обсуждение

Всего с августа 2015 г. по декабрь 2017 г. было выполнено 4094 трансфузии КТ у 91 рефрактерного

гематологического больного. Множественные трансфузии КТ (более 20) имели в анамнезе больные: АА – 9 из 20 (45 %); МДС – 12 из 17 (70 %); ОМЛ – 39 из 45 (86 %) и ОЛЛ – 5 из 9 (55 %). Кроме того, у 5 пациентов (5,5 %) из 91 сохранялись посттрансфузионные реакции, несмотря на проведение индивидуального подбора.

При проведении индивидуальных проб на совместимость пар донор – реципиент (табл. 2) степень аллоиммунизации (процент несовместимых пар донор – реципиент) в среднем составляла у рефрактерных больных АА ($n = 20$) – 46,7 %; МДС ($n = 17$) – 28,2 %; ОМЛ ($n = 45$) – 34,8 %; ОЛЛ ($n = 9$) – 56,9 %. Больные ОЛЛ и АА характеризовались наиболее высокой степенью аллоиммунизации при множественных трансфузиях КТ.

Таблица 2. Степень аллоиммунизации при проведении индивидуального подбора

Table 2. The degree of alloimmunization during individual selection

Больные Patients	Степень аллоиммунизации (%) Degree of alloimmunization (%)
АА ($n = 20$) AA ($n = 20$)	46,7
МДС ($n = 17$) MDS ($n = 17$)	28,2
ОМЛ ($n = 45$) AML ($n = 45$)	34,8
ОЛЛ ($n = 9$) ALL ($n = 9$)	56,9

Примечание. АА – апластическая анемия; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.
Note. AA – aplastic anemia; MDS – myelodysplastic syndrome; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Негемолитических посттрансфузионных реакций (НПР) зафиксировано 32 эпизода на 4094 трансфузий КТ. Рефрактерным больным до подбора выполнили 2515 трансфузий КТ, из которых зафиксировано 27 эпизодов посттрансфузионных реакций, что составило 1,07 % от общего количества трансфузий КТ. Из них: АА – 6 (негемолитические фебрильные реакции (НГФР) – 1, бронхоспазм – 2, крапивница – 3); МДС – 3 (НГФР – 2, бронхоспазм – 1); ОМЛ – 16 (НГФР – 11, бронхоспазм – 1, крапивница – 1, сочетанные – 3); ОЛЛ – 2 (НГФР – 2) (рис. 2). Рефрактерным больным с подбором выполнили 1579 трансфузий КТ, из которых зафиксировано 5 эпизодов НПР, что составило 0,31 % от общего количества трансфузий КТ. Из них: АА – 1 НГФР; МДС – 1 бронхоспазм; ОМЛ – 3 (НГФР – 1, бронхоспазм – 1, сочетанная реакция – 1) (см. рис. 2). Разница в группах рефрактерных больных без подбора и с подбором в частоте НПР статистически значима при уровне значимости $p = 0,01$ (табл. 3). Таким образом, проведение

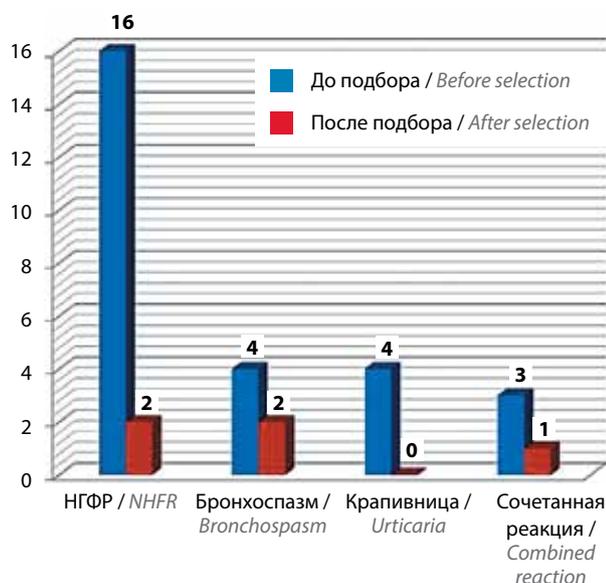


Рис. 2. Частота посттрансфузионных реакций до индивидуального подбора и после. НГФР – негемолитические фебрильные реакции
Fig. 2. The frequency of posttransfusion reactions before and after individual selection. NHFR – nonhemolytic febrile reactions

индивидуального подбора позволило снизить частоту посттрансфузионных реакций на 80 %, и повысить иммунологическую безопасность трансфузий.

Таблица 3. Эпизоды негемолитических посттрансфузионных реакций
Table 3. Episodes of nonhemolytic posttransfusion reactions

Статус Status	Трансфузии Transfusions	НПР NPR	Процент от всех трансфузий Percent of all transfusions	<i>p</i>
До подбора Before selection	2515	27	1,07	<i>p</i> = 0,01
С подбором With selection	1579	5	0,31	

Примечание. НПР – негемолитические посттрансфузионные реакции.

Note. NPR – nonhemolytic posttransfusion reactions.

Эффективность трансфузий донорских концентратов тромбоцитов с индивидуальным подбором

Проведение индивидуального подбора методом перекрестного совмещения приводило к увеличению лабораторных показателей, а также повышало клиническую эффективность трансфузий КТ в виде купирования геморрагического синдрома (табл. 4):

До индивидуального подбора:

- абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $2,3 \times 10^9/\text{л}$ (от -3 до 7);
- МДС: $4,5 \times 10^9/\text{л}$ (от -3 до 13);

- ОМЛ: $3,9 \times 10^9/\text{л}$ (от -4 до 19);
- ОЛЛ: $4,8 \times 10^9/\text{л}$ (от 2 до 7).
- скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $0,8$ (от 0 до 3);
- МДС: $1,8$ (от 0 до 6);
- ОМЛ: $1,4$ (от 0 до 6);
- ОЛЛ: $2,2$ (от 0 до 4).
- После индивидуального подбора:
- абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $26,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 5 до 55);
- МДС: $31,9 \times 10^9/\text{л}$ (от 7 до 79);
- ОМЛ: $24,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 0 до 63);
- ОЛЛ: $23,3 \times 10^9/\text{л}$ (от 5 до 37).
- скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил 9 (от 2 до 18);
- МДС: $13,1$ (от 4 до 34);
- ОМЛ: $8,4$ (от 0 до 24);
- ОЛЛ: $7,4$ (от 1 до 13).

Эффективность трансфузий донорских концентратов тромбоцитов на фоне проведения плазмафереза в сочетании с индивидуальным подбором

У 26 из 28 больных проведение ПА в сочетании с индивидуально подобранными трансфузиями КТ способствовало увеличению вероятности подбора пары донор–реципиент, повышению лабораторных показателей трансфузий КТ, купированию геморрагического синдрома и преодолению посттрансфузионных реакций (рис. 3, табл. 5).

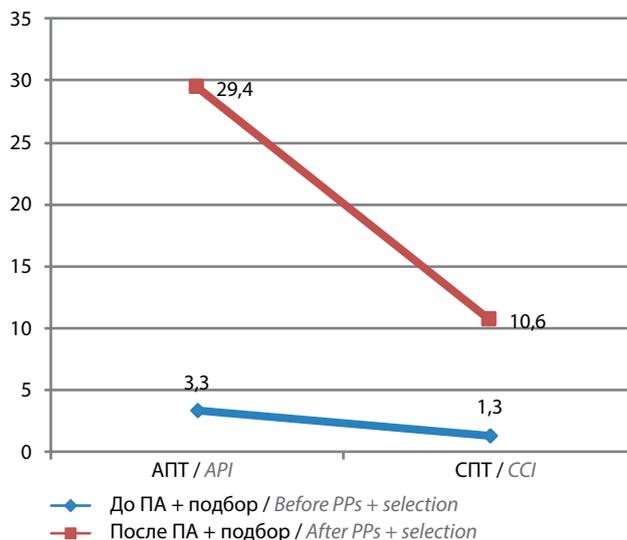


Рис. 3. Сравнение эффективности трансфузий до и после ПА в сочетании с индивидуально подобранными КТ у 28 больных. ПА – плазмаферез; АПТ – абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов

Fig. 3. Comparison of transfusion efficacy before and after PPs combined with individually selected PC in 28 patients. PPs – plasmapheresis; API – absolute platelet increment; CCI – corrected count increment

Таблица 4. Сравнение лабораторных показателей до и после индивидуального подбора

Table 4. Comparison of laboratory parameters before and after individual selection

Больные Patients	До подбора Before selection						После подбора After selection					
	АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI			АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI		
	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min
АА (n = 20) AA (n = 20)	2,3 ± 2,2	7	-3	0,8 ± 1,6	3	0	26,2 ± 13,1	55	5	9 ± 4,6	18	2
МДС (n = 17) MDS (n = 17)	4,5 ± 4,8	13	-3	1,8 ± 1,7	6	0	31,9 ± 19,2	79	7	13,1 ± 7,7	34	4
ОМЛ (n = 45) AML (n = 45)	3,9 ± 4,8	19	-4	1,4 ± 1,5	6	0	24,2 ± 14,1	63	0	8,4 ± 4,9	24	0
ОЛЛ (n = 9) ALL (n = 9)	4,8 ± 2,9	7	-2	2,2 ± 1,2	4	0	23,3 ± 11,3	57	5	7,4 ± 3,7	13	1

Примечание. АПТ – абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов; АА – апластическая анемия; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

Note. API – absolute platelet increment; CCI – corrected count increment; AA – aplastic anemia; MDS – myelodysplastic syndrome; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Таблица 5. Сравнение эффективности трансфузий до и после плазмафереза в сочетании с индивидуально подобранными концентратами тромбоцитов

Table 5. Comparison of transfusion efficacy before and after plasmapheresis combined with individually selected platelet concentrates

Больные Patients	До ПА + подбор Before PPs + selection						После ПА + подбор After PPs + selection					
	АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI			АПТ × 10 ⁹ /л API × 10 ⁹ /L			СПТ CCI		
	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min	M ± m	max	min
АА (n = 4) AA (n = 4)	3,7 ± 2,4	7	0	2,0 ± 2,3	6	0	18,2 ± 12,6	32	2	7,2 ± 4,5	12	1
МДС (n = 8) MDS (n = 8)	3,0 ± 4,4	11	-1	1,2 ± 1,9	5	0	26,6 ± 21,2	76	4	10,2 ± 10,4	36	2
ОМЛ (n = 12) AML (n = 12)	3,0 ± 9,3	30	-11	1,0 ± 2,6	9	0	32,0 ± 21,5	79	9	11,3 ± 7,7	29	2
ОЛЛ (n = 4) ALL (n = 4)	3,0 ± 1,8	2	0	1,0 ± 0,7	2	0	29,0 ± 7,8	37	17	9,0 ± 3,1	13	5

Примечание. ПА – плазмаферез; АПТ – абсолютный прирост тромбоцитов; СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов; АА – апластическая анемия; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

Note. PPs – plasmapheresis; API – absolute platelet increment; CCI – corrected count increment; AA – aplastic anemia; MDS – myelodysplastic syndrome; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

До ПА:

- абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $3,7 \times 10^9/\text{л}$ (от 0 до 7);
- МДС: $3,0 \times 10^9/\text{л}$ (от -1 до 11);
- ОМЛ: $3,0 \times 10^9/\text{л}$ (от -11 до 30);
- ОЛЛ: $3,0 \times 10^9/\text{л}$ (от 0 до 2);

- скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил 2,0 (от 0 до 6);
- МДС: 1,2 (от 0 до 5);
- ОМЛ: 1,0 (от 0 до 9);
- ОЛЛ: 1,0 (от 0 до 2).

После ПА:

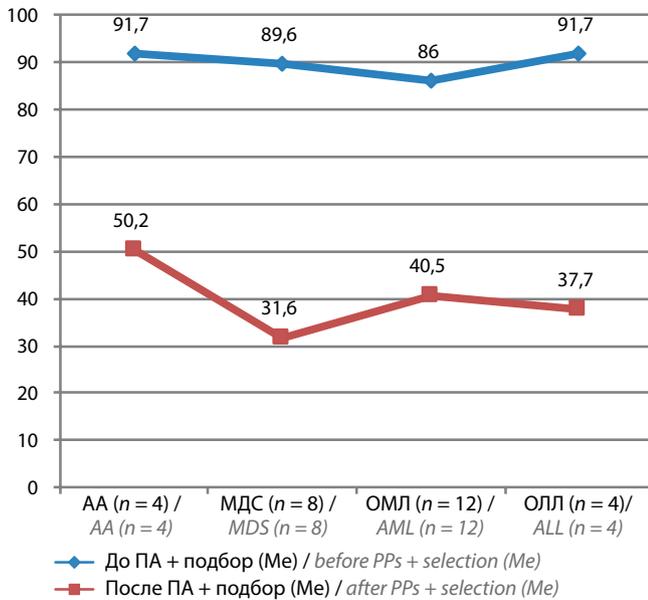


Рис. 4. Частота реагирования сывороток реципиентов с тромбоцитами доноров до и после проведения плазмафереза у 28 больных. ПА – плазмаферез; АА – апластическая анемия; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

Fig. 4. The response frequency of recipient sera with donor platelets before and after plasmapheresis in 28 patients. PPs – plasmapheresis; AA – aplastic anemia; MDS – myelodysplastic syndrome; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia

- абсолютный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил $18,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 2 до 32);
 - МДС: $26,6 \times 10^9/\text{л}$ (от 4 до 76);
 - ОМЛ: $32,0 \times 10^9/\text{л}$ (от 9 до 79);
 - ОЛЛ: $29,0 \times 10^9/\text{л}$ (от 17 до 37);
- скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов у больных АА в среднем составил 7,2 (от 1 до 12);
 - МДС: 10,2 (от 2 до 36);
 - ОМЛ: 11,3 (от 2 до 29);
 - ОЛЛ: 9,0 (от 5 до 13).

У 2 больных с высокой степенью аллоиммунизации даже после ПА не удалось подобрать иммунологически совместимые тромбоциты, трансфузии КТ были неэффективны ($\text{АПТ} = 5 \times 10^9/\text{л}$, $\text{СПТ} = 1$); а также сохранялись посттрансфузионные реакции. Вероятно, реакции у данных больных были связаны дополнительно с аллоиммунизацией к белкам плазмы доноров. Поэтому этим больным проводились трансфузии донорских тромбоцитов с замещением донорской плазмы до 80 % добавочными растворами, что позволило предупредить НПР в дальнейшем, но не провести эффективную трансфузию.

При невозможности предупредить посттрансфузионные реакции у больных с рефрактерностью к трансфузиям донорских тромбоцитов рекомендуется переливать КТ во взвешивающем растворе [24, 25]. Применение добавочных растворов снижает риск

развития негемолитических посттрансфузионных реакций. Кроме того, использование добавочных растворов при заготовке КТ способствует сохранению функциональной активности тромбоцитов при сроках хранения до 7 дней [24, 25].

Таким образом, проведение ПА в сочетании с индивидуально подобранными КТ в тот же день у больных с неэффективностью 1-й линии трансфузионной терапии способствовало повышению лабораторных показателей и повышению иммунологической безопасности трансфузий.

На фоне проведения ПА в сочетании с индивидуальным подбором степень аллоиммунизации (процент несовместимых пар) в среднем снизилась: АА ($n = 4$) с 91,7 до 50,2 %; МДС ($n = 8$) с 89,6 до 31,6 %; ОМЛ ($n = 12$) с 86,0 до 40,5 %; ОЛЛ ($n = 4$) с 91,7 до 37,7 % (рис. 4).

У 26 из 28 больных на фоне проведения ПА в сочетании с трансфузиями индивидуально подобранных КТ удалось купировать геморрагический синдром, у 2 больных удалось снизить степень его выраженности.

Таким образом, проведение ПА в сочетании с трансфузиями КТ по индивидуальному подбору (HLA и HPA) в тот же день у больных с неэффективностью 1-й линии трансфузионной терапии способствовало повышению лабораторных показателей и повышению иммунологической безопасности трансфузий, а также способствовало увеличению вероятности подбора при трансфузиях КТ совместимых пар донор – реципиент, что приводило к росту эффективности трансфузий КТ.

У 2 больных (1-АА; 1-ОМЛ) эффекта не было отмечено: степень аллоиммунизации до ПА и после составляла 100 %, что не позволило подобрать совместимые пары донор – реципиент и провести эффективную трансфузию КТ, что может быть связано с наличием инфекционных осложнений или другими механизмами развития рефрактерности (аутоиммунный цитолиз, гаптенный или вирусассоциированный генез тромбоцитопении).

Заключение

Всех больных с признаками рефрактерности к трансфузиям донорских КТ целесообразно включать в 1-ю линию терапии компонентами донорской крови – протокол «Индивидуальный подбор пары донор–реципиент для трансфузии тромбоцитов».

Индивидуальный подбор по HLA и HPA методом перекрестного совмещения на автоматическом иммуногематологическом анализаторе Galileo-Neo (Immucor) повышает клиническую эффективность и иммунологическую безопасность, увеличивает абсолютный и скорректированный посттрансфузионный прирост тромбоцитов, а также снижает частоту возникновения посттрансфузионных реакций.

При постановке индивидуальных проб на совмещение пары донор – реципиент следует использовать

не менее 3 образцов тромбоцитов от случайных доноров.

При неэффективности индивидуального подбора (высокая степень аллоиммунизации, отсутствие клинической эффективности трансфузий) в качестве 2-й линии терапии следует применять процедуры ПА, что способствует значительному снижению количества циркулирующих антитромбоцитарных аллоантител в плазме реципиента и в сочетании с трансфузиями по индивидуальному подбору в тот же день, увеличивает вероятность совместимых пар донор – реципиент, повышает клиническую эффективность и иммунологическую безопасность трансфузий.

Для эффективного лечения рефрактерности к трансфузиям КТ количество процедур ПА должно состав-

лять не менее 5–6, интервал между процедурами рекомендуется соблюдать от 1 до 3 дней.

При сохраняющихся посттрансфузионных реакциях вследствие аллоиммунизации белками донорской плазмы рекомендуется переливать донорские тромбоциты во взвешивающем растворе с замещением до 80 % донорской плазмы. Применение добавочных растворов снижает риск развития негемолитических посттрансфузионных реакций.

При неэффективности ПА в сочетании с индивидуальным подбором следует учитывать другие факторы, ассоциированные с рефрактерностью к трансфузиям: бактериальные и вирусные инфекции, прием лекарственных препаратов, вызывающих гаптенную тромбоцитопению, наличие опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schiffer C.A., Bohlke K., Delaney M., et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(3):283–99. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1734. PMID: 29182495.
- Hod E., Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008;142(3):348–60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07189.x16. PMID: 18510692.
- Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и анти-тромбоцитарные антитела. М.:Монолит; 2003. 128 с. [Zotikov E.A., Babaeva A.G., Golovkina L.L. Platelets and antiplatelet antibodies. Moscow: Monolit, 2003; 128 p. (In Russ.)].
- Головкина Л.Л.; Генетическая рестрикция гуморального иммунного ответа. *Онкогематология* 2014;9(2):58–62. [Golovkina L.L. Genetic restriction of humoral immune response. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(2):58–62 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-58-64.
- Головкина Л.Л., Зотиков Е.А. Аллоиммунизация к антигенам систем HPA и HLA у гематологических больных с множественными трансфузиями компонентов крови. *Новое в трансфузиологии* 2003;34:12–22. [Golovkina L.L., Zotikov E.A. Alloimmunization to HPA and HLA antigens in hematological patients with multiple blood components transfusions. *Novoe v transfusiologii = New in Transfusiology* 2003; 34:12–22 (In Russ.)].
- Wallington T. Essential immunology for transfusion medicine. In: Murphy M., Pamphilon D. *Practical Transfusion Medicine*. London: Blackwell Publishing Ltd., 2009. P. 7–18.
- Минеева Н.В., Гавровская С.В., Кробинец И.И. и др. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями. *Онкогематология* 2013;8(4):13–7. [Mineeva N.V., Gavrovskaya S.V., Krobintets I.I. et al. Frequency of erythrocytic, leukocytic and platelets alloantibodies in patients with hematological diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;8(4):13–7 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-4-13-17.
- Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н., Капустин С.И. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология* 2013;8(3):60–8. [Mineeva N.V., Krobintets I.I., Blinov M.N., Kapustin S.I. Platelet antigens and antibodies. Literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;8(3):60–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-3-60-68.
- Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е. и др. Влияние гемокомпонентной терапии на показатели иммунитета и образование аллоантител у больных апластической анемией. *Вестник Гематологии* 2015;11(3):4–8. [Glazanova T.V., Rozanova O.E., Pavlova I.E. et al. Effect of hemocomponent therapy on immunity parameters and alloantibodies formation in patients with aplastic anemia. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2015;11(3):4–8 (In Russ.)].
- Головкина Л.Л. Антигены тромбоцитов и их значение в медицине. *Гематология и трансфузиология* 2010;4:24–31. [Golovkina L.L. Platelet antigens and their medical significance. *Gematologiya i transfusiologiya = Hematology and Transfusiology* 2010;4:24–31 (In Russ.)].
- Manis J.P., Silberstein L.E. Platelet refractoriness: It's not the B-all and end-all. *Blood* 2016;127(14):1740–1. DOI: 10.1182/blood-2016-02-695437. PMID: 27056995.
- Brouk H., Bertrand G., Zitouni S. et al. HPA antibodies in Algerian multitransfused patients: Prevalence and involvement in platelet refractoriness. *Transfus Apher Sci* 2015;52(3):295–299. DOI: 10.1016/j.transci.2014.12.028. PMID: 25620758.
- 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. [Krasnikova N.A., Poreshina L.P., Golovkina L.L., Zotikov E.A. Identification of antiplatelet antibodies in patients with thrombocytopenia. *Novoe v transfusiologii = New in Transfusiology* 1999;24:44–9 (In Russ.)].
- Jia Y., Li W., Liu N., et al. Prevalence of platelet-specific antibodies and efficacy of crossmatch-compatible platelet transfusions in refractory patients. *Transf Med* 2014;24(6):406–10. DOI:10.1111/tme.12157. PMID: 25327352.
- Головкина Л.Л., Кутына Р.М., Зотиков Е.А., и др. Влияние плазмафереза, проводимого в сочетании с трансфузиями тромбоцитов, на активность антитромбоцитарных антител. *Новое в трансфузиологии* 2001;29:57–65. [Golovkina L.L., Kut'ina R.M., Zotikov E.A. et al. The effect of plasmapheresis in combination with platelet transfusions on antiplatelet antibodies activity. *Novoe v transfusiologii = New in Transfusiology* 2001;29:57–65 (In Russ.)].
- Головкина Л.Л., Кутына Р.М., Зотиков Е.А. и др. Влияние плазмафереза,

- на активность антитромбоцитарных антител. Клиническая лабораторная диагностика 2002;4:54–5.
[Golovkina L.L., Kut'ina R. M., Zotikov E.A. The effect of plasmapheresis on antiplatelet antibodies activity. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics 2002;4:54–5 (In Russ.).]
17. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N. et al. 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. DOI: 10.1002/jca.20240. PMID: 20568098.
 18. Калинин Н.Н. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. М.: ЗАО «Трекпор Технолоджи», 2006. 168 с. [Kalinin N.N. Clinical application of extracorporeal methods of treatment. Moscow: Trekpor technology, 2006. 168 p. (In Russ.).]
 19. Михайлова Е.А., Ядрихинская В.В., Вернук М.А. и др. Плазма- и лимфоцитозферез в комплексной терапии апластической анемии. В кн.: Труды восьмой конференции московского общества гемафереза. М., 2000. С. 39–40. [Mikhailova E.A., Yadrinhinskaya V.V., Vernuk M.A. et al. Plasma- and lymphocytopheresis in complex therapy of aplastic anemia. In: Proceedings of the 8th conference of the Moscow society of hemapheresis. Moscow, 2000. P. 39–40 (In Russ.).]
 20. Forest S.K., Hod E.A. Management of the Platelet Refractory Patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(3):665–77. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.01.008. PMID: 27113003.
 21. Rachel J.M., Sinor L.T., Tawfic O.W., et al. A solid phase red cell adherence test for platelet cross-matching. *Med Lab Sci* 1985;42(2):194–5. PMID: 4068931.
 22. 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. PMID: 3474041.
 23. Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Жибурт Е.Б. Эффективность множественных переливаний тромбоцитов. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа 2017;3(1):30–7. [Ayupova R.F., Sultanbaev U.S., Zhiburt E.B. Effectiveness of multiple platelet transfusion. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2017;3(1):30–7 (In Russ.).]
 24. Карпова О.В., Ройтман Е.В., Игнатова А.А. и др. Оценка качества тромбоцитарного концентрата, заготовленного методом афереза с использованием добавочного раствора SSP+. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):20–4. [Karpova O.V., Roitman E.V., Ignatova A.A. et al. Evaluation of the quality of platelet concentrate harvested by the apheresis method with the use of a pre-bath SSP+ solution. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(2):20–4 (In Russ.).]
 25. Kiefel V. Reactions Induced by Platelet Transfusions. *Transfus Med Hemother* 2008;35(5):354–8. DOI:10.1159/000151350. PMID: 21512624.

Вклад авторов

Е.А. Михайлова, В.В. Троицкая, А.Ф. Рахмани: выборка больных для исследования;
И.В. Дубинкин, А.Ф. Рахмани: разработка дизайна исследования;
О.С. Калмыкова: проведение индивидуального подбора тромбоцитов;
О.С. Калмыкова, А.Ф. Рахмани: получение лабораторных данных для исследования;
В.С. Галузяк, А.Ф. Рахмани: проведение плазмафереза;
А.Ф. Рахмани, И.В. Дубинкин: анализ полученных данных (включая статистический);
А.Ф. Рахмани: обзор публикаций по теме статьи;
А.Ф. Рахмани: написание текста рукописи;

Е.А. Михайлова, И.В. Дубинкин, Т.В. Гапонова: редактирование рукописи.

Authors' contributions

Е.А. Mikhailova, V.V. Troitskaya, A.F. Rakhmani: patient selection for the study;
I.V. Dubinkin, A.F. Rakhmani: study design;
O.S. Kalmykova: individual platelet selection;
O.S. Kalmykova, A.F. Rakhmani: collection of lab data for the study;
V.S. Galuzyak, A.F. Rakhmani: plasmapheresis;
A.F. Rakhmani, I.V. Dubinkin: data analysis (including statistics);
I.V. Dubinkin: literature review;
I.V. Dubinkin: article preparation;
E.A. Mikhailova, I.V. Dubinkin, T.V. Gaponova: manuscript editing.

ORCID авторов

А.Ф. Рахмани: <https://orcid.org/0000-0002-1568-0999>
О.С. Калмыкова: <https://orcid.org/0000-0002-6897-5977>
Е.А. Михайлова: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>
И.В. Дубинкин: <http://orcid.org/0000-0001-5347-0127>
В.В. Троицкая: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

ORCID of authors

A.F. Rakhmani: <https://orcid.org/0000-0002-1568-0999>
O.S. Kalmikova: <https://orcid.org/0000-0002-6897-5977>
E.A. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

I.V. Dubinkin: <https://orcid.org/0000-0001-5347-0127>
V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.