

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1693>

СКРИНИНГ ХОЛОДОВЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ДА ИЛИ НЕТ?

И.И. Ушакова, Р.Р. Жмайлик, Р.Г. Ярош, М.Г. Колядко

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

УДК 616.12-089.8-74:612.13

Ключевые слова: *холодовые антитела, кардиохирургия, искусственное кровообращение, гипотермия, холодовая кровяная кардиоплегия.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. И.И. Ушакова, Р.Р. Жмайлик, Р.Г. Ярош, М.Г. Колядко. Скрининг холодных антител у пациентов при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения: да или нет? *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1693–1699.

Холодовые агглютинины являются IgM аутоантителами, связывающимися с антигенами на поверхности эритроцитов с большей аффинностью при низких температурах и теряющие активность при увеличении температуры до 37 °С. В популяции наличие холодных агглютининов может быть, как бессимптомным, так и проявляться клинически холодной агглютининовой болезнью. Если данные антитела обнаруживаются в низких титрах или не вызывают клинической симптоматики при нормальной температуре тела, они считаются субклиническими или бессимптомными. В данной статье представлено два клинических случая выявления холодных

антител у пациентов, направленных на кардиохирургическое лечение с применением искусственного кровообращения. Данные случаи представляют интерес в связи с отсутствием четких показаний для предоперационного скрининга на наличие холодных антител. Кроме того, остается неясным в каком случае и при какой температуре достигается клинически значимая агглютинация в условиях системной гипотермии, кровяной холодной кардиоплегии в случае выявления холодных агглютининов. В статье также рассматриваются тактики принятия решений при получении положительного результата скрининга.

SCREENING FOR COLD AGGLUTININS IN PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS: FOR AND AGAINST

I.I. Ushakova, R.R. Zhmailik, R.G. Yarosh, M.G. Kaliadka

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology

Key words: *cold agglutinins, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, hypothermia, cold blood cardioplegia.*

FOR REFERENCES. I.I. Ushakova, R.R. Zhmailik, R.G. Yarosh, M.G. Kaliadka. Screening for cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: for and against. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1693–1699.

Cold agglutinins are IgM autoantibodies that bind to antigens on the surface of erythrocytes with higher affinity at low temperatures and lose activity when the temperature increases to 37 °C. In the population, the presence of cold agglutinins can be both asymptomatic and clinically manifested by cold agglutinin disease. If these antibodies are detected in low titers or do not cause clinical symptoms at normal body temperature, they are considered subclinical or asymptomatic. This article presents two clinical cases of detection

of cold antibodies in patients directed to cardiac surgery treatment with the use of cardiopulmonary bypass. These cases are of interest due to the lack of clear indications for preoperative screening for cold antibodies. Besides, it remains unclear under what conditions and at what temperature clinically significant agglutination is achieved in cases of systemic hypothermia and with cold blood cardioplegia in case of detection of cold agglutinins. This article also discusses decision-making tactics after obtaining a positive screening result.

Введение

В современной кардиохирургии сложно представить операцию на сердце без использования искусственного кровообращения (ИК). Результат операции в большей мере связан с применением эффективных методов защиты миокарда – кардиоплегии. Цель кардиоплегии – обеспечить снижение потребности кардиомиоцитов в кислороде для предупреждения ишемических повреждений. Кроме кардиопротекторной функции также обеспечивается относительно бескровное («сухое») и неподвижное хирургическое поле [1]. В большинстве случаев кардиохирургические вмешательства проходят с применением холодной кровяной фармакологической гиперкалиевой кардиоплегии путём введения кристаллоидов, смешанных с аутологичной кровью из физиологического контура искусственного кровообращения [2]. Использование нормотермической (37 °С) или гипотермической (32–34 °С) перфузии зависит от местных протоколов перфузии в каждом кардиохирургическом центре. В то же время при кардиоплегии кровь охлаждается до 4–8 °С, в связи с тем, что (по закону q10) каждые 10 °С снижают потребление кислорода миокардом до 50% [3].

При возникающей индуцированной гипотермии остается открытым вопрос риска осложнений у пациентов с наличием холодových антител. Холодовые агглютинины активируют каскад комплемента, что приводит к внесосудистому и, в некоторой степени, внутрисосудистому гемолизу. Однако тяжесть гемолиза не зависит от концентрации в сыворотке крови холодových агглютининов [4]. Основное влияние оказывает тепловая амплитуда, которая определяется как диапазон температур, за пределами которого антитела, находящиеся в сыворотке крови, вызывают усиленное разрушение эритроцитов, несущих на своей поверхности антиген.

Холодовые антитела связываются с антигенами на поверхности эритроцитов с большей аффинностью при низких температурах и теряют активность при увеличении температуры до 37 °С. Если данные антитела обнаруживаются в низких титрах или не вызывают клинической симптоматики при нормальной температуре пациента, то холоддовая агглютинация считается субклинической или бессимптомной. На данный момент остается спорным вопрос: в каком случае и при какой температуре достигается клинически значимая агглютинация в условиях системной гипотермии и при кровяной холодной кардиоплегии [5].

В популяции наличие холодových агглютининов может быть как бессимптомным, так и проявляться клинически холоддовой агглютининовой болезнью. Согласно реко-

мендациям Первого Международного Консенсуса по лечению и диагностике аутоиммунных гемолитических анемий, холоддовая агглютининовая болезнь является редкой формой аутоиммунной гемолитической анемии, вызываемой холоддовыми агглютинами, способными связываться с поверхностными антигенами эритроцитов [6]. Частота данного заболевания составляет 1,9 случаев на миллион населения в год [7]. Первичная холоддовая агглютининовая болезнь вызывает хронический гемолиз, при этом значимый титр холодových агглютининов чаще всего определяется как более чем 1:64 при 4 °С [6]. В случае бессимптомного наличия холодových агглютининов, как и в случае холоддовой агглютининовой болезни, аутоантитела направлены на одни и те же антигены эритроцитов (чаще всего ИН, I, i), но существенное различие заключается в том, что при бессимптомном течении холоддовые антитела поликлональны, вызывают агглютинацию при температуре ниже 25 °С, титр их невысок, до 1:64 при 4 °С и менее 1:16 при 22 °С. При холоддовой агглютининовой болезни антитела являются моноклональными и вызывают агглютинацию при 30–37 °С, обнаруживаются в высоких титрах, более 1: 512 при 4 °С, более 1:128 при 22 °С [8]. Образование аутоантител к эритроцитарным антигенам часто происходит в результате иммунных реакций на определенные инфекции и опухолевые процессы. С этим синдромом связывают различные вирусные и бактериальные инфекционные агенты: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* sp., вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, аденовирус, вирус гриппа А, вирус иммунодефицита человека [9].

Специфический скрининг на холоддовые антитела включает исследование наличия агглютинации сыворотки крови пациента и стандартных эритроцитов при разных температурах. Реактивность холодových антител определяется при 4 °С, 22 °С, 30 °С, 37 °С. Холодовые антитела, реактивные при температуре более 30 °С потенциально могут быть клинически значимыми независимо от титра [10]. Ожидается, что агглютинация будет происходить в самом высоком титре при 4 °С с последующим уменьшением аффинности и титра по мере повышения температуры инкубации. Поддержание температуры тела пациента выше температуры тепловой амплитуды предотвратит связывание антигенов эритроцитов и холодových антител, что снизит риск возможных осложнений [5].

Пациенты и с холоддовой агглютининовой болезнью, и с наличием холодových агглютининов без клинической симптоматики подвержены риску осложнений при кардиохирургических оперативных вмешательствах с гипотермией, требующих искусственного

кровообращения (ИК) [11]. Частота осложнений в среднем достигает 4%. Среди них наиболее часто встречаются массивная агглютинация эритроцитов, клинически значимый гемолиз и микроваскулярный тромбоз [3].

Цель исследования

Оценить необходимость скрининга холодовых агглютининов у пациентов, направленных на выполнение оперативных вмешательств на сердце с применением искусственного кровообращения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ч., 59 лет, при поступлении предъявлял жалобы на боли в нижних конечностях при ходьбе на расстояние до 200 м, головокружение. Пациент был госпитализирован в Республиканский научно-практический центр «Кардиология» для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Анамнез: считает себя больным с 2021 года, в последнее время снизилась толерантность к нагрузке, участились случаи головокружения, шум в голове, ухудшение памяти, был эпизод преходящей слепоты на левый глаз (до 9 минут) с последующей слабостью в правой руке. Лечился амбулаторно и стационарно.

Диагноз на момент поступления: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Облитерирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз внутренней сонной артерии слева – 80%). Динамическое нарушение кровообращения. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) 2 ст. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК1 (Н1).

В процессе обследования пациенту выполнена эхокардиография (ЭХО-КГ), по данным которой были выявлены нарушения локальной сократимости миокарда по следующему сегменту левого желудочка (ЛЖ): гипокинез – базальный передне-перегородочный, базальный перегородочный, средний задний, средний нижний сегменты. Акинез выявлен в базальном нижнем сегменте ЛЖ. Индекс локальной сократимости миокарда (ИЛС) = 1,38. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ = 48 % по методу Симпсона.

Данные коронарографии: ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – атеросклеротически изменен, без значимого стенозирования, бифуркация. Огибающая ветвь ЛКА – атеросклеротически изменена на протяжении, неровности контуров, без значимого стенозирования. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – атеросклеротически изменена на протяжении, неровность контуров, стенозирование в 1 сегменте 60–75%. Правая коронарная артерия (ПКА): окклюзия от устья, частичное фрагментарное заполне-

ние дистальных отделов по меж- и внутрисистемным коллатералям. Тип кровоснабжения миокарда: правый.

Лабораторные данные представлены в таблице 1. В первичном общем анализе крови (ОАК) при поступлении выявлена анемия легкой степени, снижение гематокрита, ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови (БАК) была обнаружена билирубинемия за счет фракции непрямого билирубина. При определении группы крови и аллоиммунных антител были выявлены холодовые агглютинины (реакция положительная на 3+) (Рисунок 1).

Осмотр гематолога: при планировании оперативного вмешательства, в случае необходимости быстрого снижения титра холодовых антител и профилактики гемолитической анемии выполнить сеансы плазмафереза № 2–3 под контролем титра антител. Выставлен диагноз: лабораторное выявление аллоиммунных холодовых антител, вне гемолитического криза. Анемия хронического заболевания.

Заключение консилиума: учитывая высокий риск открытого вмешательства, возможность выполнения эндоваскулярной коррекции стеноза передней межжелудочковой ветви, холодовые антитела, сбалансированный тип кровоснабжения сердца, хорошо развитую сеть коллатералей пациенту показано двухэтапное вмешательство: эверсионная каротидная эндартерэктомия (КЭА) из внутренней сонной артерии (ВСА) слева, коронарография, эндоваскулярная баллонная дилатация (ЭБД) и стентирование коронарных артерий в одну госпитализацию.

Пациенту проведены 2 сеанса плазмосепарации с плазмообменом с интервалом в 2 дня. Лабораторные данные перед оперативным вмешательством представлены в Таблице 1. Было обнаружено, что анемия легкой степени сохраняется, гематокрит остался ниже верхней границы референтного интервала. Титр холодовых антител снизился до полного отсутствия при температуре +37 °С.



Рисунок 1. Выявление холодовых антител с помощью гелевой технологии. Слева отрицательный результат, компактный осадок эритроцитов на дне микропробирки. Справа сыворотка крови пациента Ч., результат положительный, агглютинировавшие клетки распределены в толще геля

Figure 1. Detection of cold antibodies using gel technology. On the left side there is a negative result with compact precipitate of erythrocytes at the bottom of the microprobe. On the right side, patient's H. blood serum with positive result (agglutinated cells distributed over the thickness of the gel)

Таблица 1. Динамика изменения показателей лабораторных данных пациента Ч.

Показатель	Референтные интервалы	Исходно при поступлении	После плазмосепарации с плазмообменом
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	120–150	115	119
Количество эритроцитов, × 10 ¹² /л	4–5	4,05	4,3
Гематокрит, %	40–52	35	37,5
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, мм/час	0–20	90	10
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	4–9	10,6	11,3
Биохимический анализ крови			
ЛДГ ¹ общий, Е/л	125–220	140	154
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–20,5	25,5	6,9
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–8,6	10,5	3,2
Билирубин не прямой, мкмоль/л	3–11,9	15	3,7
Гаптоглобин, г/л	0,14–2,58	4,16	2,05
Иммуногематологический анализ крови			
Группа крови	–	O (I)	O (I)
Антиген системы резус	–	RhD-	RhD-
Аллоиммунные антитела	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют
Непрямая проба Кумбса	отрицательная	отрицательная	отрицательная
Прямая проба Кумбса	отрицательная	отрицательная	отрицательная
Холодовые антитела	отсутствуют	обнаружены	обнаружены
Титр холодных антител	–	+ 4 °C – 1:64, + 20 °C – 1:8, + 37 °C – 1:2	+ 4 °C – 1:4; + 20 °C – 1:2; + 37 °C – отсутствуют

Примечания: ¹ ЛДГ-лактатдегидрогеназа.

Table 1. Dynamics of changes in the parameters of the laboratory data of patient H.

Parameter	Reference interval	On the admission	After plasma separation and plasma exchange
Complete blood count			
Hemoglobin, g/L	120–150	115	119
Red blood cells, × 10 ¹² /L	4–5	4.05	4.3
Hematocrit, %	40–52	35	37.5
Erythrocyte sedimentation rate, Westergren, mm/hour	0–20	90	10
White blood cells, ×10 ⁹ /L	4–9	10.6	11.3
Biochemical blood analysis			
LDH ¹ total, E/L	125–220	140	154
Bilirubin total, μmol/L	3.4–20.5	25.5	6.9
Bilirubin direct, μmol/L	0–8.6	10.5	3.2
Bilirubin indirect, μmol/L	3–11.9	15	3.7
Haptoglobin, g/L	0.14-2.58	4.16	2.05
Immunohematological blood analysis			
Blood type	–	O (I)	O (I)
Rh (D) antigen	–	RhD-	RhD-
Alloimmune antibodies	negative	negative	negative
Indirect Coombs test	negative	negative	negative
Direct Coombs test	negative	negative	negative
Cold agglutinins	negative	positive	positive
Titer of cold agglutinins	–	+ 4 °C – 1:64, + 20 °C – 1:8, + 37 °C – 1:2	+ 4 °C – 1:4; + 20 °C – 1:2; + 37 °C – absent

Notes: ¹ Lactate dehydrogenase.

Выполнено: КЭА из общей сонной артерии (ОСА), ВСА, наружной сонной артерии (НСА) слева, ЭБД и стентирование коронарных артерий 1, 2 и 3 сегмента ПКА, 1 сегмента ПМЖВ.

Пациент выписан на амбулаторное лечение под наблюдение хирурга, кардиолога поликлиники.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ш., 64 года, была госпитализирована в Республиканский научно-практический центр «Кардиология» для планового оперативного лечения. При поступлении предъявляла жалобы на одышку при физической нагрузке (ходьба около 200 м), подъем на высоту 2 этажа, эпизоды сердцебиения.

Анамнез: считает себя больной с 2006 года, когда выявлена хроническая ишемическая болезнь сердца. В последнее время нарушился ритм, снизилась толерантность к нагрузке, уменьшилась дистанция ходьбы, усилилась одышка. Лечилась амбулаторно и стационарно.

Диагноз на момент поступления: комбинированный митрально-аортальный порок. Недостаточность аортального клапана с регургитацией 2 ст. Сочетанный порок митрального клапана: стеноз (1,3 см²) и недостаточность трехстворчатого клапана с регургитацией 3 ст. Постоянная форма фибрилляции предсердий с нормосистолией желудочков. Вторичная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 83 мм рт. ст.). НПА. ХСН ФК III NYHA. Пациентке выполнена ЭХО-КГ, по данным которой нарушения локальной сократимости ЛЖ отсутствуют. Индекс локальной сократимости миокарда (ИЛС) = 1. ФВ = 68% по методу Симпсона. Митральный клапан: выраженный фиброз створок, хорд, грубый кальциноз кольца, подвижность створок ограничена. SMK – 1,3 см² – стеноз МК. Митральная регургитация 2–3 степени, Vena contracta составляет 6 мм. Трикуспидальный клапан: дилатация кольца. Трикуспидальная регургитация 3 степени, Vena contracta составляет 6 мм, PISA: ERO = 0,33 см², объем трикуспидальной регургитации = 37 мл.

Данные ангиографии коронарных артерий: определяются коронаро-лёгочные фиcтулы: ветвь малого диаметра (до 2 мм) с делением на более мелкие ветви от 1-сегмента ПМЖВ к передней стенке легочного ствола; ветвь малого диаметра (2–2,5 мм) с делением на более мелкие ветви от 1 сегмента ПКА к передней стенке легочного ствола. По заключению консилиума пациентке показано хирургическое лечение: протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана, ликвидация коронаро-легочных фистул (ПКА, ПМЖВ) в условиях ИК.

Осмотр гематолога: с учетом лабораторных признаков гемолитического процесса на фоне обнаружения холодовых антител оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском фатальных осложнений. Рекомендовано амбулаторное дообследование: уровень билирубина (прямого и непрямого), ЛДГ, гаптоглобина в динамике, проба Кумбса прямая и непрямая, УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки). После полученных результатов тестов – решение вопроса о необходимости специфического лечения. Данные лабораторных обследований представлены в Таблице 2.

В первичном ОАК: анемии не обнаружено, гематокрит снижен, количество эритроцитов выше референтного интервала. В БАК ЛДГ увеличен, билирубинемия за счет фракций прямого и непрямого билирубина, гаптоглобин резко снижен. При определении группы крови выявлены холодовые агглютинины, С3d компонент комплемента (Рисунок 2).

Заключение консилиума: Учитывая высокий риск предстоящей операции (протезирование митрального клапана, пластика трехстворчатого клапана, ликвидация коронаро-легочных фистул) и отсутствие в настоящий момент жизненных показаний к хирургическому вмешательству, рекомендовано наблюдение и лечение гематолога по месту жительства с последующей госпитализацией для хирургического лечения после курса лечения.

Пациентка выписана на амбулаторное лечение под наблюдение гематолога и кардиолога по месту жительства.

Обсуждение

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология» является учреждением, оказывающим кардиохирургическую помощь населению РБ. В течение 2021 года было проведено 560 операций аортокоронарного шунтирования, 263 коррекции приобретенных пороков сердца, 124 протезирования по поводу аневризмы грудного отдела аорты, 46 трансплантаций сердца, 477 имплантаций электрокардиостимуляторов и других устройств, 1701 рентгенэндоваскулярная манипуляция, 1312 коронароангиографий. При этом операций в условиях искусственного кровообращения было проведено 1070, что составляет в среднем около 40 процентов от аналогичных операций по стране (2678).

В клинико-диагностической лаборатории РНПЦ «Кардиология» рутинный скрининг аллоиммунных антител (непрямая проба Кумбса) проводится при определении группы крови. Для этого используется гелевая технология (гелевые карты ID LISS/Coombs, Bio-Rad, USA). ID-карта LISS/Coombs имеет

Таблица 2. Лабораторные данные пациентки Ш.

Показатель	Референтные интервалы	Исходно при поступлении
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	120–150	124
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4–5	5,15
Гематокрит, %	40–52	39,7
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, мм/час	0–20	11
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	4–9	6,7
Биохимический анализ крови		
ЛДГ общий, Е/л	125–220	264
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–20,5	89,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–8,6	23,8
Билирубин непрямой, мкмоль/л	3–11,9	65,5
Гаптоглобин, г/л	0,14–2,58	< 0,08
Иммуногематологический анализ крови		
Группа крови	–	A (II)
Антиген системы резус	–	RhD+
Аллоиммунные антитела	отсутствуют	В связи с неспецифической холодовой агглютинацией сыворотки установить наличие аллоиммунных антител не представляется возможным
Непрямая проба Кумбса	отрицательная	положительная
Прямая проба Кумбса	отрицательная	положительная
Холодовые антитела	отсутствуют	обнаружены
Титр холодовых антител	–	+ 4 °C – 1:16, + 20 °C – 1:2, + 37 °C – не обнаружены

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Table 2. Laboratory data of patient Sh.

Parameter	Reference interval	On the admission
Complete blood count		
Hemoglobin, g/L	120–150	124
Red blood cells, $\times 10^{12}/L$	4–5	5.15
Hematocrit, %	40–52	39.7
Erythrocyte sedimentation rate, Westergren, mm/hour	0–20	11
White blood cells, $\times 10^9/L$	4–9	6.7
Biochemical blood analysis		
LDH ¹ total, E/L	125–220	264
Bilirubin total, $\mu\text{mol}/L$	3.4–20.5	89.3
Bilirubin direct, $\mu\text{mol}/L$	0–8.6	23.8
Bilirubin indirect, $\mu\text{mol}/L$	3–11.9	65.5
Haptoglobin, g/L	0.14–2.58	< 0.08
Immunohematological blood analysis		
Blood type	–	A (II)
Rh (D) antigen	–	RhD+
Alloimmune antibodies	negative	Due to the not specified cold agglutination of the serum it is not possible to establish the presence of alloimmune antibodies
Indirect Coombs test	negative	positive
Direct Coombs test	negative	positive
Cold agglutinins	negative	positive
Titer of cold agglutinins	–	+ 4 °C – 1:16, + 20 °C – 1:2, + 37 °C – absent

Note: LDH – lactat dehydrogenase.

Рисунок 2. Выявление холодных антител с помощью гелевой технологии. Слева сыворотка крови пациентки Ш., реакция положительная, агглютинировавшие клетки образовали тонкую красную линию на поверхности геля (4+)

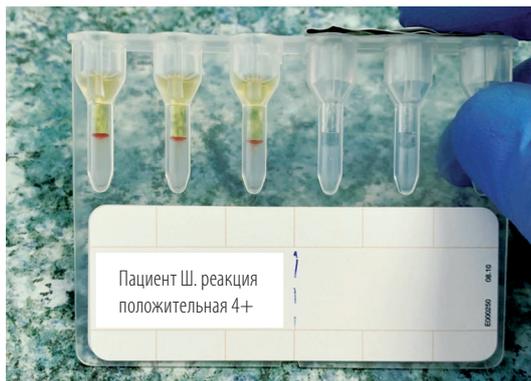


Figure 2. Detection of cold antibodies using gel technology. On the left, there is the blood serum of patient Sh., the reaction is positive, the agglutinated cells formed a thin red line on the surface of the gel (4+)

в своем составе 3 микропробирки, соединенные в единый блок, содержащих антиглобулиновый реагент, являющийся смесью кроличьего IgG и моноклонального реагента С3d (клеточная линия С-139-9) в гелевом матриксе. В микропробирки вносятся по 50 мкл реагентов ID-DiaCell I-II-III. В каждую микропробирку добавляется по 25 мкл плазмы или сыворотки пациента. ID-карта инкубируется при 37 °С в течение 15 минут (ID-Incubator 37 SI, DiaMed-ID). Далее ID-карта центрифугируется 10 минут в ID-центрифуге 6 S (Bio-Rad, USA). На финальном этапе визуально регистрируется и интерпретируется результат. Данный тест обладает высокой чувствительностью для выявления IgG антител, но мало эффективен для обнаружения холодных антител, так как они являются IgM.

Для скрининга холодных антител используются специальные гелевые карты ID-Card NaCl, Enzyme Test and Cold Agglutinins (Bio-Rad, USA), тестирование проводится с помощью солевого метода при 4 °С и реагентов ID-DiaCell I-II-III (Bio-Rad, USA). Перед использованием гелевые карты помещаются в холодильник на 2 часа при $t = 2 - 8$ °С. Используются предварительно охлажденные в холодильнике стандартные эритроциты и образцы. Вносится по 50 мкл стандартных эритроцитов ID-DiaCell I-II-III в соответствующие микропробирки. В каждую микропробирку добавляется предварительно охлажденная плазма или сыворотка пациента в объеме 25 мкл. ID-карта инкубируется в течение 30 минут при $t = 2 - 8$ °С. Далее ID-карта центрифугируется в течение 10 минут в ID-центрифуге. Результат учитывается визуально.

Менеджмент ведения пациентов с холодными агглютинами в контексте гипотермии зависит от времени их обнаружения [9]. Выявление холодных антител на этапе определения тактики планового лечения позволяет тщательно оценить риск вмешательства с вовлечением всех возможных методов для снижения риска агглютинации. В первую очередь, необходима консультация гемато-

лога для правильной стратификации риска на основании данных о титре антител и тепловой амплитуде. Пациентам с высоким титром может потребоваться плазмаферез для снижения количества циркулирующих антител. Измерение температуры должно выполняться как минимум в двух точках для большей точности. Следует тщательно защищать конечности и другие места, подверженные охлаждению. Для этого можно использовать обогревающие одеяла, термостабилизирующие матрасы. Кроме того, необходимо рассмотреть меры, направленные на предотвращение спонтанного охлаждения тела пациента, включая адекватное прогревание вводимых внутривенно жидкостей и препаратов крови, а также поддержание температуры воздуха в операционной на уровне 30 °С. Переливание препаратов крови, богатых плазмой, следует по возможности ограничить, чтобы избежать резкого повышения уровня комплемента, который может спровоцировать гемолиз. Одной из возможных тактик является выполнение альтернативных вмешательств без применения ИК, на «работающем сердце». Однако, в некоторых ситуациях применение ИК является единственно возможным вариантом, в этом случае рекомендуется проводить ИК в нормотермических условиях и с тепловой кардиopleгией.

Одним из наиболее тяжелых обстоятельств является обнаружение холодных агглютининов в процессе операции, что требует быстрого принятия решений и изменения оперативной тактики. Данная ситуация чаще всего возникает при экстренном вмешательстве и отсутствии времени для лабораторного тестирования. При этом в первую очередь необходимо обеспечить вышеупомянутые меры при наличии холодной агглютинации. В случаях, когда выполнение операции без гипотермии невозможно, то необходимо обеспечить условия гипотермии при температуре выше тепловой амплитуды [9].

Необходимость скрининга пациентов, поступающих в стационар для кардиохирургического вмешательства с применением методов ИК на наличие холодных агглютининов, остается дискуссионным вопросом в связи с малым количеством описанных клинических случаев и отсутствием возможности использования рутинных методов скрининга на этапе планирования операции.

Jaïn и др. считают, что тестирование на наличие холодных агглютининов является трудоемким, затратным и не влияет на исход после операции. В качестве альтернативы исследователи предлагают тщательный сбор предоперационного анамнеза, бдительность во время проведения вмешательства

и оптимизацию искусственного кровообращения при наличии показаний [5]. Однако в некоторых клинических случаях, при стенозе ствола левой коронарной артерии и/или поражении коронарного русла по типу «стволового» может привести к неадекватной защите миокарда, неспособности поддерживать достаточную температуру и неполному удалению остаточных микросгустков [12]. Sarrafpour и др. столкнулись с ситуацией случайного выявления холодовых агглютининов при экстренном протезировании аорты по поводу ее расслоения типа А по Стенфорду. При этом, несмотря на соблюдение всех рекомендаций, у пациента в послеоперационном периоде развилось острое повреждение почек, которое ассоциировалось с выраженным гемолизом и разрешилось к 5 суткам [14]. Barbara и др. проанализировали исходы после операции на сердце с ИК у 16 пациентов с холодовыми агглютинами и установили, что 10 из них потребовалась в дальнейшем инотропная инфузионная поддержка эпинефрином, допаминном, милриноном. Для двоих из них необходимо было провести внутриаортальную баллонную контрпульсацию. У одного пациента был выявлен гемолиз на 3-й и 5-й день после операции [8].

Ряд авторов сообщает, что проведение скрининга у пациентов перед кардиохирургическими вмешательствами позволило избежать осложнений на послеоперационном этапе. Bras и др. провели модифицированную операцию Бенталла и протезирование восходящей дуги аорты по поводу диссек-

ции аорты у пациента с холодовыми антителами без последующего гемолиза и органной дисфункции [14]. Ogawa и др. сообщают, что в связи с результатами скрининга изменили тактику вмешательства и провели нормотермическую операцию на сердце с тепловой кардиopleгией у пациента с недостаточностью митрального клапана и стенозом коронарных артерий [15].

Заключение

Скрининг на наличие холодовых агглютининов является обязательным при планировании оперативного лечения с использованием кровяной холодовой кардиopleгии с целью профилактики осложнений. Применение предоперационного скрининга на наличие холодовых антител поможет спланировать вмешательство, а также избежать серьезных осложнений. В случае получения положительного результата на наличие холодовых агглютининов необходима консультация гематолога, определение титра антител, проведение лечения (в частности проведения сеанса плазмообмена) для снижения риска развития агглютинации, контрольное определение титра антител и необходимо рассмотреть возможность проведения вмешательства в условиях нормотермии.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Carvajal C, Goyal A, Tadi P. *Cardioplegia*. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing LLC, 2022.
- Abah U., Garfield P., Ishaq M. R., De Silva R. Is cold or warm blood cardioplegia superior for myocardial protection? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012, vol.14, pp. 848–855. doi:10.1093/icvts/ivs069.
- Sapatnekar S., Figueroa P. I. Cold Antibodies in Cardiovascular Surgery Is Preoperative Screening Necessary. *Am J Clin Pathol*. 2016, vol.145, no.6, pp. 789–795. doi:10.1093/ajcp/aqw054.
- Swiecicki P. L., Hegerova L. T., Gertz M. A. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013, vol. 122, no. 7, pp. 1114–1121. doi:10.1182/blood-2013-02-474437.
- Jain M. D., Cabrerizo-Sanchez R., Karkouti K., Yau T., Pendergrast J. M., C.M. Cserti-Gazdewich Seek and you shall find—but then what do you do? Cold agglutinins in cardiopulmonary bypass and a single-center experience with cold agglutinin screening before cardiac surgery. *Transfusion Medicine Reviews*. 2013, vol. 27, no. 2, pp. 65–73.
- Jäger U., Barcellona W., Broome C.M., M.A. Gertz, A. Hill, Hill Q.A., Jilma B., Kuter D.J., Michel M., Montillo M., Röth A., Zeerleder S.S., Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews*. 2019. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
- Berentsen S., Barcellona W., D'Sa S., Randen U., Tvedt T. H. A., Fattizzo B., Haukas E., Kell M., Brudevold R., Dahm A.E. A., Dalgaard J., Frøen H., Hallstensen R.F., Jæger P. H., Hjorth-Hansen H., Mæleka A., Oksman M., Rolke J., Sekhar M., Sørbø, J.H., Tjønnfjord E., Tsykunova G., Tjønnfjord G.E. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020, vol. 136, no. 4, pp. 480–488.
- Barbara D.W., Mauermann W.J., Neal Jr., Abel M.D., Schaff H.V., Winters J.L. Cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013, vol.146, no. 3, pp.668–680. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.009.
- Patel P.A., Ghadimi K., Coetzee E., Myburgh A., Swanevelde J., Gutsche J.T. and Augoustides J.G.T. Incidental cold agglutinins in cardiac surgery – intraoperative surprises and team-based problem-solving strategies during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017, vol. 31, no., pp.1109–1118. doi: 10.1053/j.jvca.2016.06.024.
- Hopkins C., Walters T.K. Thermal amplitude test. *Immunohematology*. 2013, vol. 29, no. 2, pp. 49–50.
- Alizadeh K. Problems of cold agglutinins in cardiac surgery: how to manage cardiopulmonary bypass and myocardial protection. *J Cardiothorac Med*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 137–140.
- Chung E., Park S., Lee J. Incidentally discovered cold hemagglutinin disease with massive blood clots in the cardioplegia line and coronary artery, during coronary artery bypass graft. *J Cardiothorac Surg*, 2020, vol. 15, no. 1, p.79. doi: 10.1186/s13019-020-01130-1.
- Sarrafpour S, Bose R. Deep hypothermic circulatory arrest for emergency repair of type A aortic dissection in a patient with cold agglutinins. *J Extra Corpor Technol*. 2021, vol. 53, no. 4, pp. 299–301. doi: 10.1182/ject-2100024.
- Bras J, Uminski K, Ponnampalam A. Cold agglutinin disease complicating management of aortic dissection. *Transfus Apher Sci*. 2018, vol. 57, no. 2, pp. 236–238. doi:10.1016/j.transci.2018.02.024.
- Ogawa T. Cold agglutinins in a patient undergoing normothermic cardiac operation with warm cardioplegia. *BMJ Case Rep*. 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-221888.

Поступила 19.10.2022