ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство

Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8
Тел.: 8 (499) 190-96-92
Сайт: www.mbufmbc.ru

Копченко Т.Г., Астрелина Т.А.

ИММУНОГЕМАТОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Учебное пособие

Москва, 2024

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И.Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Копченко Т.Г., Астрелина Т.А.

ИММУНОГЕМАТОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Москва
2024

УДК 612.017+615.38
ББК 54.11
К65

Копченко Т.Г., Астрелина Т.А. Иммуногематология для врачей клинических специальностей: Учебное пособие / Под ред. Копченко Т.Г. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. 36 с.

Авторы:

Копченко Т.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры регенеративной медицины, трансфузиологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России;

Астрелина Т.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России

Рецензенты:

Пащенко О.Е. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Рогачева Е.Р. – доктор биологических наук, детский онколог/гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская больница ДЗМ».

Учебное пособие посвящено изучению иммуногематологии для врачей клинических специальностей. Пособие предназначено для специалистов врачей клинической практики, трансфузиологов, гематологов, врачей клинической лабораторной диагностики, а также ординаторов и аспирантов по этим специальностям. Составлено в соответствии с примерной программой по гематологии, трансфузиологии и педиатрии для постдипломной подготовки. Пособие может использоваться для проведения занятий для облегчения процесса обучения.

Рекомендовано к изданию Ученым Советом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ISBN 978-5-93064-268-1

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение 4
2. Избранные исторические аспекты службы крови 4
3. Иммуногематология – основа трансфузиологии 9
4. Порядок иммуногематологического обследования образца крови донора крови и (или) ее компонентов 15
5. Порядок иммуногематологического обследования образца крови реципиента врачом в соответствии с приказом от 20.10.2020 №1134 16
6. Требования к доставке образцов крови в лабораторию 16
7. Требования к организации проведения иммуногематологических исследований 17
8. Посттрансфузионные реакции и осложнения 17
9. Алгоритм лечения гемолитического посттрансфузионного осложнения в начале его развития 21
10. Отдаленные (отсроченные) посттранфузионные гемолитические реакции 23
11. Гемолитическая болезнь новорожденных 23

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Алгоритм лабораторной диагностики ГБН, обусловленной антигенами эритроцитарной системы Резус. 26
Приложение 2. Алгоритм лабораторной диагностики ГБН, обусловленной антигенами эритроцитарной системы АВО 26
Приложение 3. Алгоритм иммуногематологического обследования новорожденного для диагностики ГБН 26
Приложение 4. Алгоритм иммуногематологического обследования женщин во время беременности 26
Приложение 5. Алгоритм введения иммуноглобулина анти-Rh(D) 28
Приложение 6. Алгоритм подбора компонентов крови при несовместимости «мать-плод» по антигенам системы Резус 29
Приложение 7. Алгоритм подбора компонентов крови при несовместимости «мать-плод» по антигенам системы АВО. 30
Приложение 8. Алгоритм действий медперсонала при подозрении на возникновение посттрансфузионного осложнения 30
Нормативная документация 32
Научно-методическая литература.....33
Тестовые вопросы для самоконтроля.....34

1. ВВЕДЕНИЕ

Интерес человечества к применению крови для лечения заболеваний уходит в далекое прошлое.

Кровь – субстанция мистическая. С незапамятных времен ее считали вместилищем жизни. По представлениям древних в крови человека была заключена душа. Этот универсальный культуроформирующий символ исходно выступает символом жизни:

- смазывание кровью, а затем символизирующей ее красной краской лба тяжелобольных, рожениц и новорожденных младенцев в архаических культурах;
- Одиссей у Гомера давал пить кровь теням подземного царства, чтобы вернуть им речь и сознание;
- Медея (в произведении Овидия I –II в.) предлагает дочерям выпустить кровь отца-старца и наполнить его сосуды кровью юношей.

2. ИЗБРАННЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЛУЖБЫ КРОВИ

На научную основу переливание крови поставило открытие закона кровообращения Гарвеем в 1628 г.

В XVII в. для переливания врачи пытались использовать кровь животных.

В 1657 г. итальянец Ф.Фолли предложил переливать кровь с помощью серебряных или золотых трубочек, вставленных в кровеносное русло.

В 1667 г. Во Франции было проведено первое внутривенное переливание крови.

Несмотря на то, что первые попытки переливания дали неплохие результаты, метод не получил распространения, так как был сложен в техническом отношении, и у ряда больных возникали тяжелые осложнения.

В 1819 г. англичанин Бланделл опубликовал первые результаты переливания крови от человека человеку.

В России первое переливание крови в 1832 г. произвел петербургский врач-акушер А.М.Вольф. Известен точный адрес: пациентка жила в доме Рагинского в Санкт-Петербурге.

Учение о группах крови, возникшее на рубеже XIX–XX столетий благодаря классическим исследованиям Landsteiner (1900–1901), положило начало современной трансфузиологии.

Открытие в 1914–1915 гг. способа консервации крови с помощью лимонно-кислого натрия, изготовление стеклянных, а затем пластиковых емкостей для хранения донорской крови и разделения ее на фракции, позволило сохранить жизни пациентам, страдающим ранее неизлечимыми заболеваниями и критическими состояниями в акушерстве, хирургии, онкологии, гематологии и др.

Появилась возможность транспортировать кровь на большие расстояния, и уже в период первой мировой войны этот метод лечения широко применялся врачами армий коалиции Антанты (Англия, Россия, Франция) для спасения жизней тяжелораненых в боевой обстановке.

2.1. Как все начиналось в России

В Советской России первое успешное переливание крови с учетом групповой принадлежности было проведено 20 июня 1919 г. в Петрограде адъюнктом Военно-медицинской академии В.Н.Шамовым.

26 февраля 1926 г. Советом труда и обороны СССР было принято беспрецедентное решение о создании Института переливания крови. Научных учреждений подобного профиля в мире не существовало.

Организатором института был выдающийся деятель той эпохи, разносторонне образованный и одаренный человек – врач, экономист, естествоиспытатель, революционер, писатель-фантаст *Александр Александрович Богданов (Малиновский)* (рисунок).

Рисунок. Александр Александрович Богданов (Малиновский)

Сотрудниками института были заложены основы современной производственной и клинической трансфузиологии: правила заготовки крови, обследования доноров, изготовления групповых сывороток, показания к гемотрансфузии.

К донорству привлекались студенты, родственники пациентов, медицинский персонал и другие добровольцы.

В 1927 г. в России была введена денежная компенсация за донацию, а с 1931 г. – выдача специального продуктового пайка.

В соответствии с Постановлением СНК РСФСР от 22 апреля 1935 г. «медицинские учреждения обязаны за каждое взятие крови выдавать донору денежную компенсацию на усиленное питание в размерах, устанавливаемых Народным комиссариатом здравоохранения РСФСР». Это Постановление неукоснительно соблюдалось и в тяжелые годы войны, и в послевоенные годы.

К апрелю 1928 г. количество выполненных переливаний крови составляло около 400 случаев.

14 августа 1928 г. была утверждена первая «Инструкция по применению лечебного метода переливания крови», в которой излагались требования к донору, определялся максимальный объем эксфузируемой крови – 600 мл и показания к применению донорской крови.

В 1930 г. был создан институт переливания крови в Харькове, в 1932 г. – в Ленинграде.

Отбор доноров был очень тщательным, так как принцип «не навреди» имел значение и для доноров, и для реципиентов, поэтому производился тщательный осмотр врачом-терапевтом для исключения патологии внутренних органов, врачом дермато-венерологом – для исключения венерических заболеваний и лабораторное исследование крови – гемограмма.

Заготавливали кровь открытым способом в стандартные квадратные банки толстого стекла емкостью 500 мл, а также в ампулы по 250 мл, разработанные Центральным институтом переливания крови (Москва) и Ленинградским институтом переливания крови. В стабилизирующий цитратный раствор добавлялся антисептик для предотвращения инфицирования,

Иглы и системы для взятия крови были многоразовыми и требовали последующей тщательной обработки: дезинфекции, стерилизации и бактериологического контроля.

Хранилась кровь при температуре от +2 до +8 °С в леднике с рассчитанным количеством льда в зависимости от температуры

окружающей среды, а при транспортировке – в специальном контейнере – также со льдом и при температуре не выше + 10 °С.

С 1957 г. в СССР получила развитие новая форма патриотизма, гуманности и стремления оказать помощь больному товарищу– безвозмездное донорство. Это движение зародилось в Ленинграде в стенах Института переливания крови.

Был заложен новый принцип, включающий в себя равное право для всех граждан на получение крови и ее компонентов в случае возникновения необходимости (заболевание, чрезвычайная ситуация и т.п.) и одновременную моральную обязанность каждого члена общества принять личное участие в донорстве.

Традиция поощрять доноров, сдающих кровь регулярно, появилась в нашей стране в 1944 г., когда 24 июня Президиум Верховного Совета СССР учредил нагрудный знак «Почетный донор СССР».

Федеральные законы Российской Федерации «О донорстве крови и ее компонентов» 1993 г. и 2012 г. отразили условия и порядок награждения доноров нагрудным знаком «Почетный донор России» и меры социальной поддержки для указанной категории доноров.

В восьмидесятые годы XX столетия был окончательно закреплен переход на двухэтапную заготовку донорской крови: получение от производителя (специальные заводы по розливу стерильного консерванта) стеклянных флаконов для заготовки донорской крови объемом 250 мл и 375 мл с консервантом «глюгицир» или «цитроглюкофосфат».

Пиком успеха советской службы крови являются 1984–1986 гг. На производство компонентов и препаратов передавалось более 60%. Изготовление иммуногематологических реагентов: стандартных сывороток АВО, универсального реагента анти–Rh обеспечивало лечебную сеть в полном объеме.

На рубеже XX и XXI вв. не прекращалась работа по внедрению новых технологий: был проведен переход к использованию только пластиковых контейнеров при взятии донорской крови.

2.2. Современная служба крови России

В 2008–2012 гг. реализована масштабная Программа по развитию службы крови России.

Задачи программы

2.2.1. Модернизация материально- технической базы станции переливания крови.

Современные технологии позволяют совершенствовать лабораторное исследование донорской крови и параметров медицинского обследования доноров, проводить лейкофильтрацию, карантинизацию, вирусную инактивацию компонентов донорской крови, получать кровь от доноров в выездных условиях в полном соответствии с санитарными и производственными требованиями.

2.2.2. Создание единой информационной базы данных по сбору, переработке, хранению и обеспечению безопасности донорской крови и ее компонентов.

Компьютерное оборудование и программное обеспечение для создания автоматической информационной системы трансфузиологии (АИСТ/НАИСТ). База данных России по сбору, переработке, хранению и обеспечению безопасности донорской крови и ее компонентов пополняется ежедневными сведениями от учреждений службы крови в режиме онлайн.

2.2.3. Развитие безвозмездного донорства крови и ее компонентов.

Работа по формированию донорского контингента идет в нескольких направлениях и с разными группами населения под эгидой Национального фонда развития здравоохранения, Координационного совета по донорству крови при Общественной палате Российской Федерации:

- информация по всем вопросам в круглосуточном режиме на сайте **yadonor.ru**;
- через социальные сети;
- на форумах службы крови, Координационного совета по донорству крови при Общественной палате Российской Федерации и др.;
- при личном общении на встречах Почетных доноров с молодежью.

Глобальная цель программы развития службы крови: обеспечение отечественного здравоохранения высокоэффективными и безопасными компонентами и препаратами донорской крови в полном объеме.

В последней четверти XX в. сформировалась самостоятельная и, одновременно, тесно интегрированная с другими медицинскими

специальностями новая научно-практическая дисциплина – **трансфузиология (трансфузионная медицина)**.

3. ИММУНОГЕМАТОЛОГИЯ – ОСНОВА ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

Открытие К. Ландштейнером (1900) групп крови послужило основой современного развития учения о переливании крови.

Необходимое для спасения жизни переливание компонентов донорской крови имеет и оборотную сторону. Это связано с потенциальным риском развития гемолитических осложнений.

В настоящее время открыто более 500 антигенов эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, белков плазмы.

Одним из наиболее серьезных осложнений являются гемолитические реакции (осложнения), которые могут иметь место при несовместимых по некоторым антигенам гемотрансфузиях.

Международным обществом переливания крови (ISBT) в 1980 г. создана Рабочая группа по разработке классификации антигенов эритроцитов. Сейчас выделяют: системы групп крови, коллекции групп крови, серии групп крови.

В настоящее время известно более 36 систем антигенов эритроцитов. Роль многочисленных аллоантигенов эритроцитов крови человека неодинакова. Для практической медицины необходимы сведения о некоторых распространенных системах.

Клиническое значение антигенов определяется способностью аллоантител реципиента взаимодействовать с данными антигенами и вызывать разрушение эритроцитов в его организме.

Системы антигенов эритроцитов

Название системы	Символ ISBT	Номер	Распространенность в популяции
ABO	ABO	001	O(I)- 34%, A(II)- 36%, B(III)- 22%, AB(IV)- 8%
MNS MN	MNS	002	M (30%) N (20%) MN (50%)
P	P1	003	P+ (80%) P- (20%)
Rh	RH	004	Rh+ (85%) rh- (15%)
Lutheran	LU	005	Lu+ (8%) Lu- (92%)
Kell	KEL	006	K+ (10%) k- (90%)
Levis	LE	007	Le+ (94%) Le- (6%)

3.1. Понятие об антигенах системы АВО

Понятие «группа крови» имеет двоякое толкование. Обычно речь идет о четырех группах системы эритроцитарных антигенов АВО.

В широком смысле под термином «группа крови» понимают все существующие антигены клеточных и плазменных элементов крови человека.

В 1928 г. была принята международная номенклатура групп крови: О, А, В, АВ. В России и СНГ используют буквенно-цифровую номенклатуру (ГОСТ Р 52038-2008): О(I), А(II), В(III), АВ(IV).

Антигены групп крови (системы АВО) – аллоантигены, являются врожденными структурными образованиями на внешней поверхности мембраны эритроцитов, обладающими способностью образовывать комплекс с соответствующими антителами (комплекс антиген-антитело).

Часть антигена, непосредственно взаимодействующая с антителом, называется антигенной детерминантой.

У взрослых людей на эритроцитах присутствуют антигены А, В, Н. Последний является предшественником двух других антигенов А и В. У здоровых людей отмечается гетерогенность антигена А.

В 1911 г. установлено существование двух подгрупп антигена А: А1 и А2. Среди европейцев 80% индивидуумов, принадлежащих к группе крови А1, остальные 20% принадлежит к А2 – подгруппе. К настоящему времени установлено, что различия между А1 и А2 антигенами является качественными и количественными. Сыворотка некоторой части А2 и А2В индивидов содержат анти-А1 агглютинины. Существует еще несколько подгрупп антигена А: Am, Ax, Aint, Aend. Это очень редкие и слабые варианты данного антигена.

Характерной особенностью, отличающей систему антигенов эритроцитов АВО от других систем антигенов, является постоянное присутствие в сыворотках людей (кроме лиц с группой крови АВ) антител, направленных к антигенам А и В.

Естественные антитела анти-А(α) и анти-В(β) принадлежат к иммуноглобулинам класса М. Структурные особенности иммуноглобулинов класса М – пентамерное образование с десятью активными центрами. Естественные анти-А и Анти-В антитела позволяют связывать большое количество эритроцитов и вызывать прямую агглютинацию в солевой среде.

Высокая активность анти-А и анти-В антител определяет клиническую значимость указанных антител в развитии посттрансфузионных реакций при трансфузиях несовместимых по антигенам АВО крови.

3.1.1. Определение антигенов эритроцитов системы АВО с использованием цоликлонов

Оснащение:

Цоликлоны анти-А+В, анти-А, анти-В;

Раствор натрия хлорида 0,9%;

Пластинки со смачиваемой поверхностью;

Пипетки;

Стеклянные или пластмассовые палочки.

Последовательность выполнения:

1. Промаркировать секции на пластинке или планшете, указав Ф.И.О. исследуемого лица и специфичность реагента;
2. Нанести по одной большой капле (около 0,1 мл) каждого реагента: анти-А, анти-В и анти-АВ;
3. Нанести по 1 маленькой капле (около 0,01 мл) исследуемой крови (эритроцитов) рядом с каждым реагентом;
4. Смешать отдельными чистыми стеклянными палочками каждую каплю крови (эритроцитов) с соответствующим реагентом;
5. Мягко покачивать пластинку. Агглютинация может наступить уже в первые секунды, однако, результаты реакции учитывают через 3 минуты после окончания смешивания, чтобы не пропустить слабые варианты антигенов;
6. Записать результаты реакции немедленно после определения.

3.1.2. Интерпретация результатов реакции определения антигенов эритроцитов системы АВО с использованием цоликлонов

Результат* реакции с реагентом

Исследуемая кровь принадлежит к группе

Анти-А		Анти-В	
-	-	-	О
+	-	+	А
-	+	+	В
+	+	+	АВ

* Знаком плюс обозначено наличие агглютинации, знаком минус – отсутствие

При наличии агглютинации с цоликлонами анти-А, анти-В, необходимо исключить неспецифическую агглютинацию исследуемых эритроцитов. Для чего смешивают на плоскости одну каплю исследуемой крови или эритроцитов с каплей физиологического раствора натрия хлорида. Заключение о принадлежности исследуемой крови к АВ группе крови делают при отсутствии агглютинации эритроцитов в физиологическом растворе.

3.2. Антигены системы резус

Для успешного переливания крови важно учитывать также и антигены системы резус. В этой системе существует 54 антигена. Из них 5 клинически значимых эритроцитарных антигенов: C,c,$^{-}$ D,E и e^{-}. Они встречаются со следующей частотой: D – 85%, C – 70%, c^{-} – 80%, E – 30%, e^{-} – 97,5%. Антигены системы резус обладают способностью вызвать образование аллоимунных антител. Наиболее активным в этом отношении является антиген D, именуемый термином «резус-фактор». По наличию или отсутствию антигена D все реципиенты делятся на резус- положительных и резус-отрицательных.

Наиболее иммуногенным является антиген D, иммуногенность других антигенов системы резус существенно ниже и убывает в следующем ряду: c^{-}>E>C> e^{-} Иммуногенность – способность вырабатывать клинически значимые антитела.

Согласно современному представлению о строении антигена D, известно, что антиген состоит из 30 структурных единиц – эпитопов. На эритроцитах различных индивидов с резус-положительной принадлежностью могут присутствовать все 30 эпитопов или отсутствовать некоторые из них.

Чаще всего эритроциты здоровых лиц содержат все эпитопы антигена D (нормально выраженный D антиген). Образцы эритроцитов, содержащие не все эпитопы антигена D, обозначают термином вариантный (D partial-частичный). В то время, как образцы эритроцитов, имеющие сниженную активность антигена D, называют D слабый (D weak). Ранее не существовало возможности дифференцировать D слабый и D вариантный антигены друг от друга, поэтому они обозначались общим термином Du.

3.2.1. Определение антигенов эритроцитов системы резус с использованием цоликлонов анти-DIgM (полные антитела)

Ход определения:

- на пластинку со смачиваемой поверхностью наносят большую каплю (0,1 мл) реагента;
- рядом помещают маленькую каплю (0,01 мл) исследуемой крови;
- смешивают кровь с реагентом стеклянной палочкой;
- через 10–15 с покачивают пластинку в течение 20–30 с;
- агглютинация может наступить в первые секунды, однако, результаты реакции учитывают через 3 мин после окончания смешивания, чтобы не пропустить слабые варианты антигенов.

Интерпретация результата

Наличие агглютинации свидетельствует о присутствии в исследуемых эритроцитах антигена D (кровь резус-положительная). Отсутствие агглютинации свидетельствует о том, что исследуемые эритроциты не содержат антигена D (кровь резус-отрицательная).

Подтверждающее определение группы крови по системе АВО и резус, а также фенотипирование по антигенам C,c, E,e, K,k и определение антиэритроцитарных антител у реципиента осуществляется в клинико-диагностической лаборатории по направлению лечащего или дежурного врача.

3.3. Пробы на совместимость перед гемотрансфузией

По антигенам системы АВО («холодовая»).

Проводится на плоскости при комнатной температуре. Экспозиция (время реакции) – 5 мин.

Необходимо:

- сыворотка крови больного (реципиента);
- эритроциты донора;
- керамическая пластина (тарелка, эмалированная плоскость);
- стеклянная или пластиковая палочка либо предметное стекло;
- лабораторная пипетка с грушей;
- вата;
- 0,9%-ный раствор NaCl.

Техника: сыворотка реципиента и эритроциты донора в соотношении 10:1 соединяются на пластине, перемешиваются палочкой.

Через 1–2 мин («период покоя») плоскость периодически покачивается до окончания времени реакции.

Оценка результата:

- отсутствие агглютинации: кровь донора и реципиента совместимы;
- наличие агглютинации: кровь донора и реципиента несовместимы.

3.4. Это интересно

В Российской Федерации носителей O(I) – 33,4–39,3%; A(II) – 31,0–37,8%; B(III) – 20,6-24,0%; AB(IV) – 7,2-11,4%. В Центральной России самой распространенной является группа A(II), в то время как в регионах Северного Кавказа, Урала, Сибири и Дальнего Востока группа крови O(I).

Лица, имеющие антиген D, составляют в разных регионах страны 83,6–87,67% населения. D-отрицательных соответственно – 12,33–16,4%. Таким образом, для каждого региона проблема профилактики иммунизации антигеном D одинаково актуальна.

Наиболее распространенным является фенотип CcDee (32,5%). Второе место занимает фенотип CCDee (19,25%), что свидетельствует о важности определения полного резус фенотипа у доноров и больных с целью профилактики иммунизации реципиентов антигеном (hr’) c.

Антигены системы Kell встречаются по регионам с частотой 4,0–9,4%. В Кабардино-Балкарии Kell-положительных людей в 2,35 раза больше, чем в Иркутской области. В целом в европейской части страны частота встречаемости антигенов системы Kell выше, чем в Сибири и на Дальнем Востоке.

Rh-отрицательными (D-отрицательными) являются 15% белых женщин, в том числе 10% испанок Латинской Америки, до 30% женщин-басков (народность, проживающая в Испании и Франции), 6–8% негров и до 2% представительниц жёлтой расы.

Носители иммунных антител против антигенов эритроцитов зарегистрированы во всех географических зонах проживания.

К причинам появления антиэритроцитарных антител относят:

- беременность;
- гемотрансфузии;
- контакт с группоспецифическими субстанциями растительного, животного, бактериального происхождения;

- мутации генов, контролирующих репертуар иммуноглобулинов;
- трансплацентарный перенос антителпродуцирующих клеток от матери к плоду;
- аллоиммунизацию половым путем – проникновение через слизистую половых органов при половом контакте;
- попадание гемопоэтических клеток матери в кровоток плода во время родов.

Доктрина XX в. – переливание совместимой крови по АВО и Rh(D).

Доктрина XXI в. – переливание идентичной крови по АВО, Rh-Hr и К, т.е. донорские эритроциты не должны содержать антигены, отсутствующие у реципиента. Должны быть типированные доноры и больные (Донсков С.И., 2011).

Предупреждение переливания несовместимых компонентов донорской крови начинается с иммуногематологических исследований, которые проводятся как у донора, так и у реципиента.

Первостепенное значение имеет определение группы крови и резус-фактора и фенотипа по системе резус, определение антиэритроцитарных антител и выполнение тестов на совместимость крови донора и реципиента.

4. ПОРЯДОК ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦА КРОВИ ДОНОРА КРОВИ И (ИЛИ) ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

В учреждении службы крови специалистами клинической лабораторной диагностики:

4.1. После медицинского освидетельствования донора (приказ МЗ РФ от 28.10.2020 №1166н) и допуска к донации в лаборатории, стационарно или в выездных условиях, определяется группа крови и Rh-фактор прямым методом цоликлонами, или с помощью экспресс-набора «Эритротест-группокарт», или любым разрешенным к применению методом.

4.2. В соответствии с приложением 4 к приказу МЗ РФ от 28.10.2020 №1166н «Порядок исследования образцов донорской крови», устанавливается группа крови, Rh-фактор, фенотип по системе Rh: антигены C,E,c,e, антиген Kell, наличие/отсутствие антиэритроцитарных антител.

В медицинской организации:

4.3. Перед гемотрансфузией лечащим (дежурным) врачом в соответствии с приказом от 20.10.2020 №1134 определяется группа крови и Rh-фактор в контейнере с компонентом / компонентами крови прямым методом цоликлонами, или с помощью экспресс-набора «Эритротест-группокарт», или любым разрешенным к применению методом – **первичный скрининг.** Результаты заносятся в журнал регистрации иммуногематологических исследований.

5. ПОРЯДОК ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦА КРОВИ РЕЦИПИЕНТА ВРАЧОМ В СООТВЕТСТВИИ С ПРИКАЗОМ ОТ 20.10.2020 № 1134

5.1. При поступлении больнго лечащим (дежурным) врачом определяется группа крови и Rh-фактор прямым методом цоликлонами, или с помощью экспресс-набора «Эритротест-группокарт», или любым разрешенным к применению методом.

5.2. В клинико-диагностической лаборатории медицинской организации специалистами, имеющими подготовку по иммуногематологии, определяется группа крови, Rh- фактор, фенотип по системе Резус, антиэритроцитарные антитела, антиген системы Kell, прямая проба Кумбса из доставленного образца, соответствующим образом маркированного – **подтверждающий тест.**

ПРИМЕЧАНИЕ: В случае несовпадения данных первичного определения группы крови и подтверждающего исследования, результат НЕ ВЫДАЕТСЯ, ставится в известность по телефону врач, выполнявший исследование.

В лабораторию НЕОБХОДИМО направить вновь отобранный образец крови реципиента для повторного исследования.

В сложных случаях возможно направление указанных образцов в референс-лабораторию учреждения службы крови.

6. ТРЕБОВАНИЯ К ДОСТАВКЕ ОБРАЗЦОВ КРОВИ В ЛАБОРАТОРИЮ

6.1. Доставка образцов в лабораторию в закрытых контейнерах в соответствии с правилами обращения с пробами, потен-

циально содержащими патологические объекты, недопустим перегрев образцов крови (выше 25 °С) или охлаждение (ниже 0 °С), оптимальные сроки доставки проб в лабораторию – до 90 мин.

6.2. Лабораторные исследования образцов крови не проводятся, если:

- отсутствует письменное направление на исследование;
- отсутствует маркировка или пробирка маркирована с ошибкой;
- заполнение направления на исследование не соответствует требованиям;
- объем пробы недостаточен для исследования;
- пробирки с образцами повреждены или закрыты негерметично;
- присутствуют гемолиз, хилез или бактериальное загрязнение пробы;
- сделан только устный запрос на проведение исследования.

7. ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

7.1. Исследования антигенов эритроцитов проводится в капиллярной крови, полученной при проколе пальца или из венозной крови;

7.2. В специально отведенном месте процедурного кабинета, имеющем достаточную освещенность;

7.3. Температура, при которой проводятся иммуногематологические исследования +15° +25 °С. Необходима констатация температурного режима в специальном журнале;

7.4. Реагенты должны храниться в медицинском холодильном оборудовании при температуре +2° +6°С.

7.5. Перед проведением исследований необходимо ознакомиться с инструкциями к реагентам.

8. ПОСТТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Посттрансфузионные реакции и осложнения (ПТРО) – любые побочные явления, связанные с применением донорской крови или ее компонентов и препаратов.

Посттрансфузионные реакции не сопровождаются серьезными и длительными нарушениями функции жизненно важных органов и систем, в то время как посттрансфузионные осложнения могут

представлять опасность для реципиента и характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями (Е.Б.Жибурт, 2002).

ПТРО разделяют:

по началу возникновения – непосредственные (немедленные) и отдаленные (отсроченные);

по механизму возникновения – иммунные и неиммунные.

Частота посттрансфузионных гемолитических осложнений (реакций), по данным различных авторов, колеблется от 0,002% до 0,2% от количества всех гемотрансфузий или 1 случай на 6000–29000 трансфузий.

8.1. Острый гемолиз

Наиболее частой причиной внутрисосудистого разрушения эритроцитов являются антитела реципиента, способные присоединять комплемент после их адсорбции на несовместимых перелитых эритроцитах донора. Образовавшийся комплекс антиген-антитело фиксирует комплемент и активирует его компоненты, что приводит к лизису мембраны и разрушению эритроцитов донора в сосудистом русле реципиента. Этот механизм гемолиза приводит к наиболее опасным и тяжелым трансфузионным осложнениям. В результате внутрисосудистого гемолиза несовместимых донорских эритроцитов в крови реципиента появляются биологически активные вещества (кинины, гистамин, серотонин и др.), свободный гемоглобин, а также тромбопластические субстанции, аденозиндифосфорная кислота. Все эти вещества обусловливают развитие гемотрансфузионного шока, геморрагий и острой почечной недостаточности в момент трансфузии или после ее окончания. Клинические признаки могут проявиться уже после трансфузии небольшого объема несовместимой крови во время биологической пробы на совместимость.

Самой частой причиной внутрисосудистого разрушения эритроцитов являются трансфузии, несовместимые по антигенам эритроцитов системы АВО. Анти-А, анти-В, регулярно присутствующие у лиц, не имеющих соответствующего антигена А или В, реагируют с эритроцитами донора, несущими этот несовместимый антиген. Интенсивность разрушения эритроцитов во многом определяется уровнем содержания антител. Через несколько дней после трансфузии уровень антител у реципиента будет повышаться за счет их синтеза и после взаимодействия

иммуноглобулинов с антигенами перелитых эритроцитов начнется постепенное разрушение эритроцитов, что приведет к появлению клинических признаков гемолитического осложнения.

Клинически значимыми аллоантителами принято считать антитела, выявляемые в антиглобулиновом тесте при +37 °С и способные вызывать посттрансфузионные реакции. Степень клинической значимости антител оценивается по степени тяжести вызываемых посттрансфузионных реакций и осложнений частоте их возникновения.

Принято считать, что по величине титра антител к антигенам эритроцитов в сыворотке реципиента можно судить об интенсивности процесса разрушения эритроцитов, имеющих несовместимый антиген. т.е., чем выше величина титра антител, тем больше несовместимых эритроцитов разрушится, и тяжелее будут клинические проявления ПГО.

Степень внутрисосудистого разрушения эритроцитов зависит не только от активности и специфичности антител, но и от объема перелитых эритроцитов, количества антигенных детерминант на эритроците, а также от уровня компонентов комплемента в крови у реципиента.

Способность антител фиксировать комплемент определяется присутствием на тяжелых цепях иммуноглобулинов зоны, взаимодействующей с первым компонентом комплемента. Такая зона отсутствует в IgA, но присуствует в IgM и некоторых субклассах IgG (IgG1, IgG3).

Внутрисосудистое разрушение перелитых несовместимых эритроцитов могут вызывать IgG антитела, обладающие способностью фиксировать комплемент: некоторые образцы анти-К (Келл), анти-Jka (Кидда), анти-Fya.

Антитела системы антигенов Левис – Lea и Leb, хотя и связывают комплемент, вызывают незначительное внутрисосудистое разрушение несовместимых эритроцитов. Разрушение более активно происходит вне сосудистого русла.

Резус-антитела являются иммуноглобулинами класса M и G, но они не фиксируют комплемент и не способны вызывать внутисосудистый гемолиз эритроцитов, а только так называемый внесосудистый гемолиз.

Это явление обусловлено особенностями строения антигенов системы Резус:

- антигенные детерминанты расположены друг от друга на расстоянии гораздо большем, чем необходимо для того, чтобы две

молекулы антител соединились коротким мостиком С1-молекулой комплемента, состоящей из 18 полипептидных цепей (что является обязательным условием для фиксации комплемента и гемолиза).

Клиническая картина и тяжесть проявлений ПТГР, вызываемых переливанием донорских эритроцитов, несовместимых по антигенам системы АВО, Резус, Келл и другим, зависит от механизма их разрушения – внутрисосудистого или внесосудистого. Локализация процесса разрушения определяется характером и структурой антител реципиента.

Тяжесть состояния реципиента обусловлена:
- дозой – объем перелитых несовместимых эритроцитов;
- характером основного заболевания;
- состоянием реципиента перед переливанием.

8.2. Гемотрансфузионный шок начинается либо во время трансфузии, либо сразу после нее и продолжается до нескольких часов. Возникает кратковременное возбуждение, общее беспокойство, боли в груди и пояснице, одышка. Развиваются циркуляторные нарушения (артериальная гипотония, тахикардия, нарушение сердечного ритма), покраснение лица, мраморность кожи. Признаками острого внутрисосудистого гемолиза служат гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия, гемоглобинурия. Коагуляционные нарушения включают повышенную кровоточивость, ДВС-синдром.

8.3. Период острой почечной недостаточности (ОПН) длится до 8–15 суток и включает стадии олигоурии (анурии), полиурии и восстановления функции почек. В начале второго периода отмечается уменьшение диуреза, снижение относительной плотности мочи, мочеотделение может прекратиться полностью. Биохимические сдвиги крови включают нарастание уровня мочевины, остаточного азота, билирубина, калия плазмы. В тяжелых случаях развивается уремия, приводящая к гибели больного. При благоприятном сценарии происходит восстановление диуреза и функции почек.

В период реконвалесценции нормализуются функции других внутренних органов, водно-электролитный баланс и гомеостаз.

9. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО ПОСТТРАНСФУЗИОННОГО ОСЛОЖНЕНИЯ В НАЧАЛЕ ЕГО РАЗВИТИЯ

Больной незамедлительно переводится в реанимационное отделение

1. Начало интенсивной инфузионной терапии (иногда в две вены) под контролем центрального венозного давления.

2. Переливание **солевых растворов** и коллоидов (оптимально – **альбумина**) проводится с целью не допустить гиповолемии и гипоперфузии почек.

3. **Плазмы свежезамороженной** – для коррекции ДВС.

4. При отсутствии анурии назначают осмодиуретики (20%-ный раствор маннитола из расчета 0,5 г/кг массы тела) или **фуросемид** в дозе 4–6 мг/кг массы тела. При положительном ответе на назначение диуретиков тактика форсированного диуреза продолжается.

5. Показано проведение экстренного плазмафереза в объеме не менее 1,5 л с целью удаления из циркуляции свободного гемоглобина, продуктов деградации фибриногена с обязательным возмещением удаляемой плазмы переливанием плазмы свежезамороженной.

6. Необходимо назначение **гепарина** под контролем АЧТВ и показателей коагулограммы: внутривенное введение гепарина по 1000 ЕД в час с помощью дозатора лекарственных веществ (инфузомата).

7. Внутривенно **преднизолон** в дозе 3–5 мг/кг массы тела.

8. При показателях гемоглобина менее 60 г/л, осуществляют переливание и**ндивидуально подобранной эритроцитной взвеси**.

9. Назначение **допамина** в малых дозах – до 5 мкг/кг массы тела в минуту усиливает почечный кровоток.

10. В тех случаях, когда комплексная консервативная терапия не предотвращает наступления острой почечной недостаточности и у больного анурия продолжается более суток или выявляется уремия и гиперкалиемия, показано применение экстренного **гемодиализа (гемодиафильтрации).**

Критерии эффективности терапии:

Гемодинамика – стабильная;

Диурез – величина почасового диуреза, должен достигать не менее 100 мл/ч у взрослых в течение 18–24 ч после возникновения острого гемолиза.

10. ОТДАЛЕННЫЕ (ОТСРОЧЕННЫЕ) ПОСТТРАНФУЗИОННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

ОТГР преимущественно встречаются у реципиентов, сенсибилизированных к антигенам эритроцитов при предшествующих трансфузиях или беременностях. В случаях ОТГР вовлекаются антитела различной специфичности (анти-С, анти-Е, анти-С, анти-Jka, анти-Jkb, анти-М, анти-S, анти-Fya, анти-К).

ОТГР чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, в соответствии с предрасположенностью женщин к аллоиммунизации. Частота ОТГР составляет в Германии 1:3500 трансфузий эритроцитов, в США 1:2300, Дании 1:18000, Нидерландах 1:30000. По Российской Федерации нет данных.

Сенсибилизация к антигенам эритроцитов как гуморальный иммунный ответ приводит к длительному существованию лимфоцитов памяти. Хотя количество антител в крови со временем может снижаться до уровня невыявляемости, повторная реиммунизация при трансфузии приводит к быстрому иммунному ответу и повышению титра антител в сыворотке. В таких случаях в лабораторных тестах иммунные антитела перед трансфузией не выявляются или пропускаются из-за низкой концентрации в сыворотке.

После трансфузии антигены, присутствующие на переливаемых несовместимых эритроцитах, стимулируют вторичный иммунный ответ и выработку соответствующих антител. Концентрация аллоантител в плазме реципиента постепенно повышается и достигает пика на 10–15 день после трансфузии.

Через несколько дней или недель после переливания концентрация антител в кровеносном русле повышается, молекулы антител связываются с антигенными детерминантами на циркулирующих эритроцитах донора, вызывая внутрисосудистый или внесосудистый гемолиз. Интенсивность разрушения эритроцитов пропорциональна нарастающей концентрации антител.

Процесс зависит также от количества перелитых эритроцитов, находящихся в циркуляции. Наибольшее разрушение эритроцитов наступает, в среднем, на 5–8 день после трансфузии, хотя описаны случаи начала разрушения эритроцитов через 1 месяц.

Клинические признаки осложнения проявляются через несколько дней после трансфузии. Инициированы они реиммунизацией с образованием IgG 1 и 3.

Эффекторами внесосудистого иммунного гемолиза являются макрофаги.

Внесосудистый гемолиз происходит в печени и селезенке. Интенсивность гемолиза зависит от объема перелитых несовместимых эритроцитов. У больного будет наблюдаться клиника нарушения пигментного обмена: желтушность кожи, склер, увеличение печени, селезенки, темный цвет мочи, кала. Лабораторные показатели свидетельствуют об уробилинурии, гипербилинурии.

ОТГР встречается редко и распознается плохо. Этот тип реакций мало знаком клиницистам. Основными симптомами ОТГР являются повышение температуры тела, истеричность склер и кожных покровов, увеличение паренхиматозных органов, беспричинная анемия, отсутствие клинического и лабораторного эффекта от переливания эритроцитов, потемнения мочи.

Основным показателем перенесенной ОТГР является прямой антиглобулиновый тест, который остается положительным до окончательной элиминации перелитых несовместимых донорских эритроцитов. Подтверждают диагноз ОТГР выявление в крови реципиента микросфероцитов (измененные после фагоцитоза эритроциты) и ретикулоцитов. *Клинических проявлений в виде гемотрансфузионного шока, геморрагий и ОПН не наблюдается.*

10.1. Терапия отсроченных гемолитических реакций:

- адекватная гидратация;
- ациент должен быть проинформирован об осложнении для обеспечения безопасной трансфузии в будущем.

11. ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) – результат разрушения фетальных эритроцитов антителами матери, ранее выработавшимися вследствие несовместимости матери и плода по антигенам эритроцитов систем Rh и AB0. Гораздо реже по антигенам систем Келл, Даффи и MNSs, что приводит к разрушению эритроцитов (гемолизу) ребенка. Заболевание диагностируется у 0,5–0,7 % новорожденных.

11.1. Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная антигенами системы Резус

Резус-фактор как новое серологическое свойство крови, был открыт в 1940 г. К.Ландштейнером и его учеником Винером. Сейчас

ясно, что это целая система антигенов. В настоящее время описано около 50 возможных генотипов системы Rh-Hr. (см раздел «Антигены системы Резус»). В развитии иммунологического конфликта между материнским организмом и организмом плода основное значение имеет антиген D, затем c, E, C. Приблизительно 1,5% от всех беременностей у резус-отрицательных женщин осложняется сенсибилизацией антигенами (эритроцитами) плода. Процесс выработки антител у матери к антигенам эритроцитов плода зависит от:

- присутствия на эритроцитах плода антигена, отсутствующего на эритроцитах матери;
- иммуногенности антигена эритроцитов плода – способности потенцировать выработку антител;
- количества эритроцитов плода, попадающих в кровеносное русло матери- должно быть достаточным для стимуляции иммунного ответа.

Чаще всего, это вторая и(или) последующие беременности.

Причины:

- кровотечения во время родов;
- токсикоз беременных,
- частые наружные исследования;
- операция кесарево сечение;
- мануальное отделение плаценты;
- инвазивные методы диагностики: амниоцентез, взятие проб крови плода;
- многочисленные аборты (спонтанные и терапевтические) и др.

В половине случаев для развития первичного иммунного ответа достаточно попадания 50–75 мл эритроцитов, а для вторичного – 0,1 мл.

В процессе иммунизации вначале вырабатываются полные антитела – иммуноглобулины класса M (IgM), затем неполные антитела- иммуноглобулины классаG (IgG).

IgM антитела не проходят через плаценту и, соответственно, не вызывают гемолитическую болезнь (ГБН). Основное значение в патогенезе ГБН имеют IgG. Способность антител вызывать разрушение эритроцитов определяет тяжесть заболевания.

IgG состоит из 4 подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4:

- IgG1, IgG3 вызывают гемолиз и ГБН;
- IgG2, IgG4 не вызывают гемолиз и ГБН.

Все 4 подкласса активно переносятся от матери к плоду, что увеличивает уровень материнских антител в кровотоке плода.

До 24 недель беременности перенос антител происходит медленно, поэтому ГБН до этих сроков наблюдается редко. В последующем уровень переноса антител увеличивается, что повышает риск ГБН.

Тяжесть течения ГБН, обусловленной анти-D антителами:

- легкая степень, не требующая лечения – 50%;
- течение средней тяжести, с последующим развитием ядерной желтухи в случае несвоевременно начатого лечения – 25%. Примечание: гемолиз эритроцитов новорожденного прекращается сразу после родов, поэтому рано начатое лечение эффективно;
- тяжелое течение (отечная форма) – смерь внутриутробно или сразу после рождения – 25%.

ГБН, обусловленная анти-с антителами, по тяжести состояния аналогична ГБН, обусловленной анти-D антителами.

ГБН, обусловленная анти-Е антителами, чаще всего протекает со средней степенью тяжести.

ГБН, обусловленная анти-С антителами, протекает с легкой степенью тяжести.

ГБН, обусловленная анти-е антителами, встречается редко, так как всего 2,5% лиц в популяции не имеют антигена е.

11.2. Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная антигенами эритроцитов системы АВО

Антигены А и В присутствуют в тканях эмбриона с 5-й – 6-й недели беременности. Анти-А и анти-В антитела в сыворотке большинства людей представляют смесь IgM и и IgG. У женщины они присутствуют в сыворотке крови уже при первой беременности. IgG, способные проходить через плаценту. В случае ГБН по АВО, в большинстве своем это IgG2, поэтому редко возникает среднетяжелая и тяжелая формы. Если будет комбинация IgG1+ IgG2, тогда вероятность тяжелой формы возрастает кратно.

Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная антителами матери к антигенам эритроцитов плода других эритроцитарных систем (Kell, Fy, MN, Ss) встречаются редко.

Принципы трансфузионной терапии ГБН средней степени тяжести:

- обменно-заменное переливание крови (см. алгоритм подбора компонентов крови по антигенам АВО и RhD);
- фототерапия.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Алгоритм лабораторной диагностики ГБН, обусловленной антигенами эритроцитарной системы Резус

1.1. Клинические признаки заболевания у новорожденного.

1.2. Сыворотка крови матери содержит аллоантитела, специфичность которых установлена.

1.3. На эритроцитах новорожденного имеется антиген, против которого у матери есть антитела – по результатам фенотипирования эритроцитов.

1.4. Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) положительный – аллоантитела присутствуют на эритроцитах ребенка.

1.5. В элюате с эритроцитов ребенка присутствуют антитела, соответствующие специфичности антител матери.

Приложение 2. Алгоритм лабораторной диагностики ГБН, обусловленной антигенами эритроцитарной системы АВО

2.1. Клинические признаки заболевания у новорожденного.

2.2. В сыворотке матери имеются анти-А и(или) анти-В антитела, направленные против антигенов новорожденного.

2.3. Сыворотка матери не содержит антител другой специфичности.

2.4. Элюат с эритроцитов плода содержит анти-А или анти-В антитела.

Приложение 3. Алгоритм иммуногематологического обследования новорожденного для диагностики ГБН

3.1. Определение группы крови и резус-принадлежности.

3.2. Проведение прямого антиглобулинового теста с эритроцитами новорожденного.

3.3. Выявление IgG антител системы Резус, АВО.

3.4. Исследование элюата, полученного с эритроцитов новорожденного.

Приложение 4. Алгоритм иммуногематологического обследования женщин во время беременности

4.1. Анамнез акушерский, трансфузионный: количество предшествующих беременностей, их исход (выкидыши, мертворождения, рождение детей с ГБН, имевшие место гемотрансфузии).

4.2. Определене группы крови, Rh (D) фактора крови, исследование на наличие антиэритроцитарных антител – скрининг антител при первом визите к врачу.

4.3. Повторое иммуногематологическое обследование в 28–30 недель беременности.

ПРИМЕЧАНИЕ. При несовпадении результатов первого и второго исследлваний, кровь беременной отправляют в референс- лабораторию учреждения службы крови.

4.4. При выявлении D слабого или D-парциального – кровь беременной отправляют для дальнейшего исследования в лабораторию учреждения службы крови.

4.5. Скрининг антител проводится независимо от резус-принадлежности крови беременной. При получении положительного результата необходимо проводить идентификацию антител.

ПРИМЕЧАНИЕ. Не все выявленные у беременных антитела имеют клиническое значение. Для развития ГБН важны только IgG;

Все беременные после первичного исследования на присутствие антител разделяются на 2 группы:

- сенсибилизированные беременные;
- несенсибилизированные беременные.

4.5.1. СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫЕ БЕРЕМЕННЫЕ: женщинам, сенсибилизированным к антигенам клинически значимых эритроцитарных систем: Резус, АВО и др.

- до 28 недель беременности контроль титра антител проводится 1 раз в 4 недели;
- после 28 недель беременности – 1 раз в 2 недели.

4.5.2. НЕСЕНСЕБИЛИЗИРОВАННЫЕ БЕРЕМЕННЫЕ:

4.5.2.1. Женщины с повышенным риском аллоиммунизации:

- с резус-отрицательной принадлежностью крови, имеющие резус-положительного мужа;
- имеющие группу крови, не совпадающую с группой крови мужа по системе АВО;
- с отягощенным акушерским и трансфузионным анамнезом – повторное исследование в 28 недель беременности;
- в 36 недель беременности – в течение 1 месяца после родов.

4.5.2.2.2. Женщинам, у которых антитела не выявлены при первичном скрининге:

- повторно проводится исследование в 36 недель беременности.

Приложение 5. Алгоритм введения иммуноглобулина анти-Rh(D)

Рекомендован беременным женщинам с резус-отрицательной принадлежностью крови, не имеющим антител анти-Rh(D).

5.1. Показания

Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) применяют для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин, не сенсибилизированных к антигену Rho(D), т.е. тем, у кого отсутствуют антитела – антирезус;

- в случае рождения резус-положительного ребенка;
- при искусственном и спонтанном аборте;
- при прерывании внематочной беременности;
- при угрозе прерывания беременности на любом сроке;
- после проведения амниоцентеза и других процедур, связанных с риском попадания крови плода в кровоток матери;
- при получении травмы брюшной полости.

5.2. Противопоказания

Введение иммуноглобулина человека антирезус Rho(D) противопоказано:

- резус-положительным родильницам;
- резус-отрицательным родильницам, сенсибилизированным к антигену Rho(D) - когда в сыворотке крови **обнаружены антитела-антирезус.**

5.3. Способ применения и дозы

Иммуноглобулин человека антирезус Rho (D) применяют только внутримышечно.

До начала инъекции ампулы с препаратом выдерживают в течение 2 часов при комнатной температуре (20±2) °С. Во избежание образования пены препарат набирают в шприц иглой с широким просветом. Препарат во вскрытой ампуле хранению не подлежит.

Одна доза (300 мкг) соответствует 1 мл при титре антител 1: 2000 или 2 мл при титре антител 1:1000.

При беременности у резус-отрицательных женщин без явлений сенсибилизации проводится неспецифическая десенсибилизирующая терапия при сроке 10–12, 24–25, 32–33 недели беременности. Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D) вводят по одной дозе (300 мкг) внутримышечно.

При Rh(+) (положительном резус-факторе) крови мужа введение иммуноглобулина антирезус Rho(D) 300 мкг внутримышечно при сроке 28–30 недель.

Повторное введение иммуноглобулина не позднее 48–72 часов после родов при рождении резус-положительного ребенка.

При искусственном прерывании беременности при сроке беременности более 13 недель рекомендуется введение одной дозы препарата (300 мкг). Если беременность прервана при сроке менее 13 недель, рекомендуется ввести 50 мкг препарата.

При травме органов брюшной полости в течение второго или третьего триместра беременности рекомендуется ввести одну дозу препарата (300 мкг).

Если травма органов брюшной полости требует введения препарата при сроке 13–18 недель беременности, следует ввести еще одну дозу (300 мкг) при сроке 26–28 недель беременности.

ПРИМЕЧАНИЕ. Препарат применяют только по назначению врача!

Приложение 6. Алгоритм подбора компонентов крови при несовместимости «мать–плод» по антигенам системы Резус

Мать	Новорожденный	Антитела у матери анти-Rh(D)	Эритроциты	Плазма
O(I) Rh(D) - отрицательная	O(I) Rh(D) +положительный A(II) Rh(D) +положительный B(III) Rh(D) +положительный	Присутствуют	O(I) Rh(D) - отрицательная	Одноименная по группе крови с ребенком
A(II) Rh(D) - отрицательная	B(III) Rh(D) +положительный	Присутствуют	O(I) Rh(D) - отрицательная	Одноименная по группе крови с ребенком
B(III) Rh(D) - отрицательная	A(II) Rh(D) +положительный	Присутствуют	O(I) Rh(D) - отрицательная	Одноименная по группе крови с ребенком
A(II) Rh(D) - отрицательная	O(I) Rh(D) +положительный	Присутствуют	O(I) Rh(D) - отрицательная	Одноименная по группе крови с ребенком
B(III) Rh(D) - отрицательная	O(I) Rh(D) +положительный	Присутствуют	O(I) Rh(D) - отрицательная	Одноименная по группе крови с ребенком

Приложение 7. Алгоритм подбора компонентов крови при несовместимости «мать-плод» по антигенам системы АВО

Мать	Новорожденный	Антитела у матери анти-А или анти-В	Эритроциты	Плазма
O(I) без учета резус-принадлежности	A(II) без учета резус-принадлежности	Присутствуют	O(I)	A(II)
O(I) без учета резус-принадлежности	B(III) без учета резус-принадлежности	Присутствуют	O(I)	B(III)
A(II) без учета резус-принадлежности	B(III) без учета резус-принадлежности	Присутствуют	O(I)	B(III)
B(III) без учета резус-принадлежности	A(II) без учета резус-принадлежности	Присутствуют	O(I)	A(II)
A(II) без учета резус-принадлежности	AB(IV) без учета резус-принадлежности	Присутствуют	O(I), A(II)	AB(IV)
B(III) без учета резус-принадлежности	AB(IV) без учета резус-принадлежности	Присутствуют	O(I), B(III)	AB(IV)

Приложение 8. Алгоритм действий медперсонала при подозрении на возникновение посттрансфузионного осложнения

Любое изменение в состоянии больного, объективное или субъективное, в момент гемотрансфузии требует:

8.1. Прекращения введения трансфузионной среды.

8.2. Сохранения венозного доступа, т.е. подключения другого раствора, оптимально – 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

8.3. Уточнения причины осложнений. В первую очередь – исключение внутрисосудистого гемолиза. Для этого необходимо взять из вены кровь в 3 пробирки:

1-ю – отправить в лабораторию для определения группы крови и резус-фактора;

2-ю – на центрифугирование для исключения или подтверждения гемолиза методом макроскопии;

3-ю – повторить «холодовую» пробу.

8.4. В случае выявления посттрансфузионного гемолитического осложнения:

- при несовпадении групп крови или резус-принадлежности донора и реципиента;
- при положительных пробах на совместимость;
- при установлении недоброкачественности трансфузионной среды

НЕОБХОДИМО начать мероприятия по борьбе с шоком, ОПН, развитием полиорганной недостаточности с привлечением врача-реаниматолога.

8.5. Поставить в известность:

- заведующего отделением;
- врача-трансфузиолога – заведующего кабинетом / отделением трансфузиологии.

8.6. Больной незамедлительно переводится в реанимационное отделение.

Дальнейшая организационная тактика и тактика лечения согласовывается с реаниматологом и трансфузиологом.

Нормативная документация

1. Закон Российской Федерации о донорстве крови и ее компонентов №125-ФЗ от 20 июля 2012 г.

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 г. №797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов ...».

3. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.06.2021 г. №1050 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) за обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов».

4. Приказ МЗ РФ от 28.10.2020 г. №1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Трансфузиология»»;

5. Приказ МЗ РФ от 20.10.2020 г. №1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу».

6. Приказ МЗ РФ от 26.10.2020 г. №1148н «Об утверждении требований к организации системы безопасности деятельности субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов при заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов».

7. Приказ МЗ РФ от 20.10.2020 г. №1128н «О порядке предоставления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, в уполномоченный федеральный орган исполнительной врасти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови».

8. Приказ МЗ РФ от 02.12.2020 г. №1157н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, в том числе в форме электронных документов, связанных с донорством крови и (или) ее компонентов и клиническим использованием донорской крови и (или) ее компонентов, и порядков их заполнения».

9. Приказ МЗ РФ от 19.07.2013 г. №478 «Об утверждении норматива запаса донорской крови и (или) ее компонентов, а также порядка его формирования и расходования».

Научно-методическая литература

1. *Рагимов А.А.* и соавт. Трансфузиология: Национальное руководство. М., 2018.

2. *Минеева Н.В.* Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб., 2020.

3. *Жибурт Е.Б.* Гемокомпонентная терапия. М., 2017.

4. *Донсков С.А., Уртаев Б.М., Дубинкин И.В.* Новая тактика гемотрансфузионной терапии – от совместимости к идентичности: Руководство для специалистов производственной и клинической трансфузиологии. М., 2015.

5. *Жибурт Е.Б. Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А.* Менеджмент крови пациента. 2-е изд. М., 2021.

6. *Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А.* Правила и аудит переливания крови: Руководство для врачей. М.: РАЕН, 2010.

7. Тактика лабораторной диагностики в трансфузиологии: Практическое руководство / Под ред. члена-корр. РАН Ф.М. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.

8. *Копченко Т.Г., Астрелина Т.А.* Трансфузионная терапия: Учебно-методическое пособие для врачей гематологов, трансфузиологов, онкологов, генетиков, педиатров, клинической лабораторной диагностики. М., 2021.

9. *Копченко Т.Г., Астрелина Т.А.* Посттрансфузионные осложнения: Учебно-методическое пособие для врачей гематологов, трансфузиологов, онкологов, генетиков, педиатров, клинической лабораторной диагностики. М., 2021.

10. *Копченко Т.Г., Астрелина Т.А.* Организация трансфузиологической помощи в многопрофильном стационаре: Учебно-методическое пособие для врачей гематологов, трансфузиологов, онкологов, генетиков, педиатров, клинической лабораторной диагностики. М., 2022.

Тестовые вопросы для самоконтроля

1. У больного на фоне переливания эритроцитов появились жалобы на боли в поясничной области. Врач заподозрил групповую несовместимость крови донора и больного. Предполагаемые действия врача:

1. Вызов реанимационной бригады
2. Отсоединить несовместимые эритроциты, подсоединить другой пакет и продолжить трансфузию
3. Прекратить трансфузию, сохранить венозный доступ, оценить цвет мочи, повторно определить группу крови донора и реципиента, повторно провести пробы на совместимость, провести пробу на гемолиз

2. Больному ошибочно перелита эритроцитная масса/взвесь, несовместимая по системе АВО. Развился острый внутисосудистый гемолиз. Ваши действия:

1. Плазмаферез
2. Гемодилюция
3. Кардиотонические средства
4. Преднизолон, антигистаминные препараты в/в
5. Переливание эритроцитов универсального донора

3. При оформлении истории болезни после определения группы крови больного:

1. Вписывается результат, полученный из лаборатории
2. Оформляется запись на титульном листе истории болезни о группе крови по данным из паспорта больного
3. Делается запись врачом в истории болезни о предварительном определении им группы крови больного (протокол первичного определения группы крови), вклеивается результат, полученный из лаборатории, а также выносится отметка на титульный лист, которая заверяется подписью врача

4. Обязательные лабораторные исследования, проводимые при подготовке больного к гемотрансфузии:

1. Определение резус-фактора (Rh)
2. Консультация гематолога
3. Общий анализ мочи
4. Общий анализ крови

5. Глюкоза крови
6. Определение группы крови
7. Флюорография

5. Обязательные лабораторные исследования, проводимые больному после гемотрансфузии:

1. Общий анализ крови и общий анализ мочи на следующие сутки
2. Общий анализ мочи и общий анализ крови через 1 час после трансфузии

6. В основе патогенеза ГБН лежат:

1. наследственная предрасположенность
2. особенности белково-углеводного обмена
3. инфекция
4. конфликт по системе Резус, АВО и другим эритроцитарным антигенам

7. Клинические формы ГБН

1. энцефалопатическая
2. гемморагическая
3. отечная
4. желтушная
5. анемическая

8. Диагностика ГБН основывается на:

1. нарастании титра антител в крови матери
2. групповой и резусной принадлежности матери и отца
3. определении сахара крови у матери

9. Дифференцировать ГБН нужно с:

1. с конъюгационными желтухами
2. холестатическими желтухами
3. печеночными желтухами
4. сепсисом

Ответы:

1 – 3;	4 – 1, 3,4,6;	7 – 3,4,5;
2 – 2,3,4,1;	5 – 1;	8 – 1,2;
3 – 3;	6 – 4;	9 – 1,2,3.

Формат 60x90/16. Объём 2,2 усл. печ. л.
Бумага 80 г/м^2 офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Тираж 100 экз. Заказ М087.

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
123098, Москва, ул. Живописная, 46.
Телефон: +7 (499) 190 93-90.
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru