

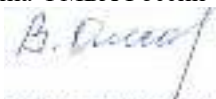
Федеральное медико-биологическое агентство Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

Медико-биологического университета
инноваций и непрерывного
образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Олесова В.Н.



ОДОБРЕНО

Ученым советом

Медико-биологического университета
инноваций и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России

Протокол № 2 от 30.04.2021 г.

Копченко Т.Г., Астрелина Т.А.

ПОСТТРАНСФУЗИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

**Учебно-методическое пособие для врачей гематологов, трансфузиологов,
онкологов, иммунологов, генетиков, педиатров, клинической
лабораторной диагностики**

Москва 2021

УДК 615.38:616-08-06

ББК 54.11

К658

Авторы:

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

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

Рецензенты:

Пашенко О.Е. – доцент кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, кандидат медицинских наук;

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

К658 Копченко Т.Г., Астрелина Т.А. Посттрансфузионные осложнения: учебно-методическое пособие для врачей гематологов, трансфузиологов, онкологов, иммунологов, генетиков, педиатров, клинической лабораторной диагностики. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. – 36 с.

Учебно-методическое пособие посвящено современным представлениям о пострасфузионных осложнениях, связанных с применением донорской крови или ее компонентов и препаратов. Посттрансфузионные осложнения могут представлять опасность для реципиента и характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями, поэтому необходимо знать тактику их диагностики и лечения. Составлено в соответствии с примерной программой по гематологии, трансфузиологии и педиатрии для постдипломной подготовки.

Учебно-методическое пособие предназначено врачам гематологам, трансфузиологам, онкологам, иммунологам, генетикам, педиатрам, клинической лабораторной диагностики, биологам, ординаторам, интернам, аспирантам для использования в клинической практике. Пособие может использоваться для проведения занятий для эффективного процесса обучения.

ISBN 978-5-6046269-0-0

© Копченко Т.Г., Астрелина Т.А., 2021
© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Введение	5
1. Острый гемолиз	7
2. Острый гемолиз, обусловленный переливанием разрушенных (гемолизированных) эритроцитов донора	9
3. Алгоритм лечения гемолитического посттрансфузионного осложнения в начале его развития	10
4. Отдаленные (отсроченные) посттрансфузионные гемолитические реакции	11
5. Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция	13
6. Крапивница	14
7. Анафилактический шок (анафилактические трансфузионные реакции немедленного типа)	14
8. Трансфузионно-ассоциированное повреждение легких (TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY – TRALI)	15
9. Посттрансфузионная пурпура	19
10. Посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина (ПТ-РТПХ)	20
11. Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких – гиперволемиа	21
12. Инфицирование (трансмиссия вирусных инфекций)	22
13. Посттрансфузионная перегрузка железом	23
14. Септический шок (бактериальный сепсис)	23
Список литературы	25
Приложения	28
Тестовые вопросы для самоконтроля	32

ПРЕДИСЛОВИЕ

Успехи и прогресс в трансфузиологии требуют от практикующих врачей неуклонного расширения знаний, междисциплинарного подхода. Развитие в клинической трансфузиологии принципов заместительной терапии, оказание медицинской помощи в ЧС, разработка и внедрение новых достижений науки в практическое здравоохранение, внедрение принципов доказательной медицины, модернизация образования и здравоохранения, грамотное использование донорской крови и ее компонентов в различных клинических ситуациях, часто при неотложных состояниях, является частью национальной безопасности страны.

Цель подготовки данного учебно-методического пособия – ознакомить читателя с посттрансфузионными осложнениями в области оказания медицинской трансфузионной помощи в различных условиях, а также с новыми средствами повышения качества оказания медицинской помощи. Совершенствование профессионального подхода к организации и проведению клинических, диагностических и лечебных мероприятий, углубление теоретических знаний по клиническому применению компонентов крови, а также профилактике посттрансфузионных осложнений может помочь в прогнозировании, диагностике и лечении осложнений у пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной медицины показали, что без применения компонентов донорской крови невозможно спасение жизни больных и пострадавших при многих патологических состояниях.

Трансфузионная терапия (ТТ) – это сложнейшее воздействие на организм больного, сопряженное как с положительным терапевтическим эффектом, так и с возможностью развития иммунологического конфликта, передачи гемотрансмиссивных инфекций и прочее.

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

Считается, что 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, включая *exitus letalis*.

Посттрансфузионные реакции и осложнения разделяют **по началу возникновения** – непосредственные (немедленные) и отдаленные (отсроченные), и **по механизму возникновения** – иммунные и неиммунные.

Частота **посттрансфузионных гемолитических реакций и осложнений**, по данным различных авторов, колеблется от 0,002% до 0,2% от числа всех гемотрансфузий или 1 случай на 6 000-29 000 трансфузий.

Основными причинами были следующие:

- нарушения врачами требований *стандартов качества* по проведению иммуногематологических исследований, а именно: типирования групп крови, тестирования на совместимость крови донора и пациента;
- нарушения *стандартов по клиническому применению* продуктов донорской крови – неправильное хранение трансфузионных сред;

- недостаточная *материально-техническая оснащенность* для проведения иммуногематологических исследований – отсутствие качественных реагентов и оборудования;
- *отсутствие знаний* или их недостаточный уровень у врачей и медицинских сестер.

Пособие для врачей, аспирантов и ординаторов клинических специальностей подготовлено с целью обозначения важности понимания причин посттрансфузионных осложнений и способов их избежать или минимизировать риски их последствий.

1. ОСТРЫЙ ГЕМОЛИЗ

Наиболее частой причиной разрушения эритроцитов при переливании компонентов крови являются антитела реципиента, способные присоединять комплемент после их адсорбции на несовместимых перелитых эритроцитах донора. Образовавшийся комплекс антиген–антитело фиксирует комплемент и активирует его, что приводит к лизису мембраны и разрушению эритроцитов донора в сосудистом русле реципиента. Этот механизм гемолиза приводит к наиболее опасным и тяжелым трансфузионным осложнениям и именуется *внутрисосудистым гемолизом*. 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 обуславливают 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.

Самой частой причиной внутрисосудистого разрушения эритроцитов являются трансфузии, несовместимые по антигенам эритроцитов системы АВО. Естественные Анти-А, анти-В антитела (IgM) присутствующие у лиц, не имеющих соответствующего антигена А или В, реагируют с эритроцитами донора, несущими этот несовместимый антиген.

Клинически значимыми аллоантителами принято считать антитела, выявляемые в антиглобулиновом тесте при +37°С и способные вызывать посттрансфузионные осложнения.

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

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.

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

Резус-антитела являются иммуноглобулинами класса М и G, но они не фиксируют комплемент и не способны вызывать внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, а только *внесосудистый*. 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 C1-молекулой комплемента, состоящей из 18 полипептидных цепей (что является обязательным условием для фиксации комплемента и гемолиза).

Резус-антитела вызывают лизис несовместимых эритроцитов за счет другого механизма – переваривания их фагоцитами.

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.

1.1. Гемотрансфузионный шок на фоне внутрисосудистого гемолиза 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 также служат гепатомегалия, желтуха, гипербилирубинемия, гемоглобинурия.

Коагуляционные нарушения, ДВС-синдром могут наступить параллельно с ОПН.

1.2. 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.

1.3. Период реконвалесценции – нормализуются водно-электролитный баланс, гомеостаз и функции других внутренних органов. Исходом часто будет хроническая почечная недостаточность.

Профилактика: соблюдение обязательных требований к переливанию компонентов донорской крови – определение группы крови донора(ов) и реципиента, выполнение проб на совместимость на плоскости и биологических проб перед каждой трансфузией.

2. ОСТРЫЙ ГЕМОЛИЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ПЕРЕЛИВАНИЕМ РАЗРУШЕННЫХ (ГЕМОЛИЗИРОВАННЫХ) ЭРИТРОЦИТОВ ДОНОРА

У больного развивается почечная недостаточность и клиника нарушения пигментного обмена: желтушность кожи, склер, увеличение печени, селезенки, темный цвет мочи, кала. Тяжесть клинических проявлений зависит от состояния реципиента до трансфузии, скорости и объема перелитых гемолизированных эритроцитов.

Профилактика: соблюдение требований к хранению, транспортировке (соблюдение температурного режима), клинического использования (соблюдения длительности трансфузий, размораживание / подогревание с

помощью специальных устройств при должных температурах) и тщательная макроскопическая оценка каждого контейнера с донорской кровью или ее компонентами перед трансфузией.

3. 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. **Переливание плазмы свежемороженой** – для коррекции ДВС. В объеме 20 мл/кг массы тела.

4. При отсутствии анурии назначаются 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. 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 свежемороженой.

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

7. Внутривенное введение **преднизолона** в дозе 3-5 мг/кг массы тела. При отсутствии эффекта дозу нужно корректировать.

8. При показателях гемоглобина менее 60 г/л переливание **индивидуально подобранной эритроцитной взвеси** из расчета: 1 доза повышает уровень гемоглобина на 10 г/л. При наличии выраженного

гемолиза – количество перелитых эритроцитов удваивается. Целевой уровень гемоглобина определяется индивидуально с учетом коморбидности.

9. Назначение **допамина** в малых дозах – до 5 мкг/кг массы тела в мин. С целью усиления почечного кровотока.

10. **Гемодиализ (гемодиализация)** 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.

Критерии эффективности терапии ПТО:

Гемодинамика – стабильная;

Диурез – величина почасового диуреза, должна достигать не менее 100 мл/час у взрослых в течение 18-24 часов после возникновения острого гемолиза.

4. ОТДАЛЕННЫЕ (ОТСРОЧЕННЫЕ) ПОСТТРАНСФУЗИОННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Встречаются у реципиентов, сенсибилизированных к «минорным» антигенам эритроцитов, при предшествующих трансфузиях или беременностях. В процесс вовлекаются антитела различной специфичности (анти-С, анти-Е, анти-С, анти-Јка, анти-Јкв, анти-М, анти-S, анти-Фуа, анти-К).

Отдаленные посттрансфузионные гемолитические реакции чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, в соответствии с предрасположенностью женщин к аллоиммунизации, в том числе и беременностью. Частота их составляет в Германии 1:3500 трансфузий эритроцитов, в США 1:2300, в Дании 1:18000, в Нидерландах 1:30000. По Российской Федерации данных нет.

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 не выявляемости, 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 проявляются через несколько дней после трансфузии. Иницированы они реиммунизацией с образованием IgG 1 и 3.

Основными симптомами являются повышение температуры тела, истеричность склер и кожных покровов, увеличение паренхиматозных органов, беспричинная анемия, отсутствие клинического и лабораторного эффекта от переливания эритроцитов, потемнение мочи.

Показателем перенесенной ОТГР является *прямой антиглобулиновый тест (Прямая проба Кумбса)*, который остается положительным до окончательной элиминации перелитых несовместимых донорских эритроцитов.

Подтверждают диагноз выявление в крови реципиента микросфероцитов (измененные после фагоцитоза эритроциты) и ретикулоцитов.

Чаще всего эти осложнения идут по *внесосодистому* пути. Если разрушение перелитых несовместимых эритроцитов донора пойдет по *внутрисосудистому* пути, у больного может наблюдаться гемотранфузионный шок, геморрагии, редко острая почечная недостаточность.

Отдаленные (отсроченные) посттранфузионные гемолитические осложнения встречаются редко и распознаются плохо. Этот тип реакций, к сожалению, мало знаком клиницистам.

4.1. Терапия отсроченных гемолитических реакций.

Адекватная гидратация. Пациент должен быть проинформирован об осложнении для обеспечения безопасной трансфузии в будущем.

Профилактика: переливание детям, женщинам фертильного возраста и пациентам с отягощенным трансфузионным анамнезом компонентов крови с учетом их фенотипа, индивидуально подобранных.

5. ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ (ФЕБРИЛЬНАЯ) НЕГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ

Гипертермическая негемолитическая реакция (ГНР) обусловлена взаимодействием между анти-НЛА антителами реципиента и антигенами донорских лимфоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. В результате иммунной реакции происходит деструкция / активация лейкоцитов донора анти-НЛА антителами реципиента или происходит высвобождение цитокинов у реципиента. Придают значения также факту накопления цитокинов: IL-1, IL-18, TNF в контейнерах с гемотрансфузионными средами при длительном хранении.

Гипертермическая негемолитическая реакция характеризуется повышением температуры тела реципиента на 1°C или более во время трансфузии гемотрансфузионных сред или в течение 2 часов после трансфузии.

Чаще наблюдаются при повторных переливаниях или у женщин, имевших много беременностей. Большинство из них протекает в легкой

форме, но иногда становятся причиной сильного недомогания и гемодинамических сдвигов.

Однако следует отметить, что повышение температуры тела, связанное с переливанием, нередко может являться первым признаком таких более опасных осложнений, как острый гемолиз или бактериальная контаминация.

Терапия: назначение жаропонижающих средств.

Профилактика: уменьшение количества лейкоцитов в единице компонента крови (эритроцитов, тромбоцитов, плазме) менее чем $0,5 \times 10^9$ /л в процессе их производства.

Применение фильтрации компонентов крови перед хранением и применением уменьшает вероятность развития у больных ГНР, однако не позволяет предотвратить развитие этого осложнения полностью.

6. КРАПИВНИЦА

Обусловлена аллергией к некоторым субстанциям консерванта или плазмы донора. Реакция характеризуется сыпью, зудом, обычно без подъема температуры. Крапивница осложняет приблизительно 1% трансфузий.

Лечение: прекращение трансфузии, введение антигистаминных препаратов.

Профилактика: переливание эритроцитов отмытых или криоконсервированных. Предпочтительное применение препаратов плазмы по отношению к свежзамороженной плазме. Введение антигистаминных средств за 30 минут до трансфузии.

7. АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК (АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ ТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА)

Развивается после переливания нескольких миллилитров, иногда капель компонентов крови.

Этиология – иммунный ответ на аллергены (белки) плазмы донора или антитела донора, имеющего аллергические заболевания. Причиной анафилактического шока в данных обстоятельствах является дефицит IgA у

реципиентов и образование у них анти-IgA антител после ранее проведенных переливаний или перенесенных беременностей, но нередко иммунизирующий агент не может быть четко верифицирован. Дефицит IgA встречается с частотой 1 на 700 человек, а частота анафилактического шока по этой причине существенно реже (1:5000), что обусловлено наличием антител различной специфичности.

Клиника: генерализованная гиперемия, крапивница, бронхоспазм, стридорозное дыхание, аритмия, гипотензия, тошнота, рвота, кишечная колика, диарея, непроизвольное мочеиспускание.

Лечение: прекращение гемотрансфузии. Сохранение внутривенного доступа для введения коллоидов, кристаллоидов, растворов для малообъемной реанимации. Кортикостероидные средства (метилпреднизолон) в дозе 125-250 мг, дексаметазон 4-20 мг в/в). Терапию кислородом назначают по клиническим показаниям с переводом больных на ИВЛ, если имеются поражения верхних дыхательных путей. Лечение начинают по клиническим показаниям, а диагноз ставят ретроспективно.

Профилактика: при наличии осложненного трансфузиологического анамнеза и подозрении на дефицит IgA возможно использование предоперационно заготовленных аутологичных компонентов крови. При отсутствии такой возможности использование только криоконсервированных или отмытых эритроцитов. Предпочтительное применение препаратов плазмы по отношению к свежзамороженной плазме.

8. ТРАНСФУЗИОННО-АССОЦИИРОВАННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ (TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY – TRALI)

Трансфузии компонентов крови (эритроцитов, тромбоцитов, плазмы и криопреципитата) могут инициировать развитие TRALI в течение первых 6 часов после начала трансфузии. TRALI проявляется как сочетание респираторного дистресс-синдрома, гипоксемии и двустороннего симметричного интерстициального отека легких.

По данным FDA (США) с 2005 по 2011 гг. в США было зарегистрировано 155 случаев летальных исходов от TRALI, что составляет 46% всех смертельных исходов, вызванных осложнениями гемотрансфузии. Летальность от TRALI колеблется в пределах от 5% до 10%.

Нужно подчеркнуть, что в отличие от ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), для которого характерно тяжелое и длительное течение с высоким уровнем летальности, достигающим 60%, клиническое течение TRALI, как правило, транзиторное и менее тяжелое, хорошо поддающееся лечению, с уровнем летальности 5-13%.

В 90% случаев возникновение TRALI так или иначе связано с наличием в переливаемых компонентах крови донора специфических антител к антигенам HLA I и II классов. Взаимодействие этих антител с соответствующими антигенами лейкоцитов реципиента является основным патогенетическим фактором, приводящим к TRALI. Кроме того, в ряде случаев развитие TRALI обусловлено взаимодействием антител донора с антигенами системы HNA (HumanNeutrophilAntigen) – в частности, HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c и HNA-2, – экспрессированными на поверхности лейкоцитов реципиента. В некоторых случаях причиной развития TRALI является наличие в трансфузионных средах активированных липидов (лизофосфатилхолина), антител к нейтрофилам, нежели к HLA, поскольку антитела к нейтрофилам встречались в 41% случаев, а к HLA – в 28% .

TRALI является диагнозом исключения, часто остающимся нераспознанным из-за отсутствия специфических клинических и лабораторных критериев.

Согласно заключению *Канадской консенсус-конференции (2004)*, TRALI – это новый эпизод острого повреждения легких (ALI), развившийся в течение 6 часов после завершения трансфузии, не связанный с другой этиологией ALI. При наличии одновременно и трансфузии, и другого фактора развития ALI эксперты рекомендовали использовать термин «возможное TRALI».

8.1. Диагностические критерии TRALI

1. Острое начало, отсутствие клинических признаков острого повреждения легких до момента проведения гемотрансфузии.

2. Гипоксемия, $PaO_2 < 300$ мм рт.ст., $SaO_2 < 90\%$ при дыхании воздухом ($FiO_2 - 0,21$).

3. Билатеральная легочная инфильтрация на фронтальной рентгенограмме и грудной клетки.

4. Отсутствие признаков гипертензии левого предсердия (инфузионной перегрузки), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛК) < 18 мм рт.ст.

Риск развития TRALI при трансфузии значительно увеличивается, если компоненты крови получены от доноров-женщин, имевших более одной беременности. Известно, например, что вероятность обнаружения анти-HLA антител в крови женщин-доноров, имевших 3 и более беременностей, достигает 23-25%.

Предполагается, что при развитии TRALI неиммунного генеза основную роль в запуске повреждения легких играют два независимых фактора без вовлечения антител:

1. Изменение реактивности гранулоцитов и /или эндотелия у пациентов, которым проводились гемотрансфузии на фоне критических состояний: сепсиса, политравмы, кровопотери, обширных хирургических вмешательств, лейкозов, проведения химиотерапии и пр.

2. Переливание компонентов консервированной крови, содержащих липиды и / или цитокины, которые приводят к активации гранулоцитов. Так, при хранении заготовленной эритроцитарной массы происходит накопление продуктов распада клеточных мембран, содержащих биологически активные липиды (в частности, лизофосфатидилхолин), способствующие активации нейтрофилов с образованием провоспалительных медиаторов.

8.2. Терапия

Респираторная поддержка, восстановление ОЦК. У 90% пациентов клиническая симптоматика разрешается в течение 24-48 ч, легочные инфильтраты – в течение нескольких дней (4-7 суток).

Проведение интенсивной терапии под контролем ЦВД и ДЗЛК способствовало стабилизации гемодинамики. ***При установлении диагноза TRALI использование фуросемида противопоказано.*** В наиболее тяжелых случаях целесообразно проведение интенсивной терапии в условиях мониторинга центральной гемодинамики и респираторной терапии.

В большинстве случаев легкая форма TRALI – это патологический процесс, разрешение которого возможно без проведения специфической терапии, а благоприятный прогноз более вероятен по сравнению с ОПЛ / ОРДС.

Для легкой формы TRALI достаточно кислородотерапии и симптоматического лечения. Для более тяжелых форм целесообразно использовать неинвазивную вентиляцию легких в режиме CPAP.

Эффективность глюкокортикоидов в лечении этого осложнения на данный момент не доказано и требует дальнейшего изучения.

Профилактика:

Лейкофильтрация компонентов крови является профилактикой сенсibilизации пациентов к антигенам системы HLA и HNA (соответственно мерой профилактики TRALI), связанными с факторами реципиентов.

Аллогенные концентраты тромбоцитов, заготовленные на специальном ресуспендирующем растворе –SSP+ или других, также являются мерой профилактики.

Применение свежемороженой плазмы только для коррекции тяжелой гипокоагуляции, связанной с дефицитом плазменных прокоагулянтов при массивных кровотечениях, тяжелых заболеваниях печени, лечебном большеобъемном плазмаферезе.

Оптимально – расширение применения препаратов донорской крови для коррекции нарушений свертывающей системы.

9. ПОСТТРАНСФУЗИОННАЯ ПУРПУРА

Редко встречающееся осложнение после трансфузии в виде геморрагического синдрома в результате глубокой тромбоцитопении. Встречается у женщин старше 50 лет, аллоиммунизированных в результате предшествующих гемотрансфузий или беременностей. У реципиента формируются аллоантитела к антигену НРА-1а перелитых тромбоцитов.

Антитела, продуцируемые у реципиента при ПТП, через определенное время разрушают аутологичные НРА-1а – негативные тромбоциты. До конца механизм разрушения аутологичных тромбоцитов не выяснен, скорее он является иммунозависимым. Происходит связывание аутологичных тромбоцитов с FC-рецепторами, быстрое продуцирование аутоантител и адсорбция растворимых тромбоцитарных антигенов из донорской плазмы.

Трансфузионная реакция может возникнуть после переливания любых компонентов крови. Наиболее частыми клиническими проявлениями ПТП являются глубокая тромбоцитопения (менее $30 \times 10^9/\text{л}$) у реципиента через 5-10 дней (редко позже) после трансфузии, пурпура, кровотечения (желудочно-кишечные кровотечения, инсульт и другие). Может возникнуть фебрильная реакция.

Дифференциальный диагноз проводится с ИТП, сепсисом, ДВС-синдромом, недостаточностью костного мозга, лекарственно-зависимой тромбоцитопенией и с наличием антигепариновых антител.

Обнаружение тромбоцитарных аллоантител и соответствующих им тромбоцитарных антигенов служит подтверждением диагноза.

Лечение:

1. Плазмаферез для удаления циркулирующих тромбоцитарных антител. Применение заместительной инфузионной терапии спорно. Предполагается, что при замещении СЗП достигается более быстрое выздоровление.

2. Иммуноглобулин (ИГ) для внутривенного введения (400-500 мг/кг в день) в течение 10 дней. У некоторых пациентов эффект достигался при однократном введении ИГ.

3. Кортикостероиды: преднизолон 1-2 мг/кг – нормализация уровня тромбоцитов возможна в течение 1 недели.

4. Спленэктомия является резервным методом для пациентов с рефрактерностью или высоким риском опасных для жизни кровотечений (внутричерепные кровотечения и т.п.).

5. *Трансфузии тромбоцитов малоэффективны при ПТП.*

Профилактика: учет акушерского, трансфузиологического анамнеза; строгие показания к переливанию у лиц с отягощенным анамнезом.

10. ПОСТТРАНСФУЗИОННАЯ РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА (ПТ-РТПХ)

Иммунологическая реакция, вызванная иммунокомпетентными донорскими лимфоцитами (Т-лимфоцитами и натуральными киллерами), содержащимися в компонентах донорской крови и прививающихся у реципиента, который неспособен распознать или разрушить перелитые донорские лимфоциты.

ПТ-РТПХ является редким осложнением (частота встречаемости составляет от 0,1% до 1%), но с высокой (до 90%) летальностью. Риск развития ПТ-РТПХ трудно поддается оценке, но он зависит от количества переливаемых жизнеспособных Т-лимфоцитов, иммунного статуса реципиента и степени несоответствия по антигенам HLA между донором и реципиентом.

ПТ-РТПХ была впервые описана у детей с иммунодефицитом, получавших гемотрансфузии, а также у детей и взрослых – реципиентов донорского костного мозга, у больных лейкозами, лимфопролиферативными заболеваниями, ГБН, получавших внутриматочные трансфузии, у больных с солидными опухолями.

Факторами риска развития РТПХ являются: наличие жизнеспособных Т-лимфоцитов в компонентах донорской крови ($> 10^5/\text{кг}$), способность реципиента презентировать антигены донора, неспособность реципиента

отторгать Т-лимфоциты донора. РТПХ может развиваться у иммунокомпетентного больного при переливании крови от донора – близкого родственника, гомозиготного по гаплотипу HLA, по которому сам больной гетерозиготен. В случае целевого донорства близких родственников их компоненты крови должны быть облучены или подвергаться процедуре патоген-инактивации.

Клиническая картина: в среднем через 7-14 дней после гемотрансфузии: гипертермия, поражение кожных покровов (генерализованная эритема, папулезная сыпь, эпидермолиз), нарушения функции ЖКТ, печени, аплазия кроветворения.

Эффективной терапии для лечения ПТ-РТПХ не существует. С незначительным положительным эффектом используется иммуносупрессивная терапия кортикостероидами, циклоспорином А и анти-CD3 моноклональными антителами, фотоферез.

Профилактика: облучение или патоген-инактивация компонентов крови перед трансфузией. Гамма или рентгеновское облучение компонентов крови в дозе 25-50 Грей полностью инактивирует донорские лимфоциты и является эффективным методом профилактики РТПХ.

11. ОСТРАЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ОТЕК ЛЕГКИХ – ГИПЕРВОЛЕМИЯ

Обусловлена резким повышением ОЦК в результате трансфузии компонентов крови или естественных, синтетических коллоидных кровезаменителей. Причиной сосудистой перегрузки у новорожденных могут быть трансфузии даже небольших объемов гемотрансфузионных сред, но с большой скоростью.

Клинически острая волемическая перегрузка характеризуется быстрым повышением систолического артериального давления, появлением одышки, цианоза, кашля, ортопноэ, появлением затрудненного дыхания и другими признаками отека легких, повышением центрального венозного давления, тахикардией, снижением сократительной способности миокарда.

Неотложные меры. Прекращение трансфузии, перевод больного в сидячее положение, дача кислорода с использованием пеногасителя.

Для уменьшения ОЦК вводят салуретики. Эти меры обычно быстро купируют эти явления. Возможно применение инотропных средств. Если же признаки гиперволемии не проходят, возникают показания к экстренному плазмаферезу. При склонности больных к волемическим перегрузкам в трансфузионной практике необходимо использовать медленное введение: скорость переливания – 1 мл/кг массы тела в час. При необходимости переливания больших объемов плазмы показано назначение диуретиков перед переливанием.

Профилактика: назначение инфузионно-трансфузионной терапии с учетом сопутствующих заболеваний, в первую очередь – заболеваний сердечно-сосудистой системы. Контроль гидробаланса у скомпроментированных больных.

12. ИНФИЦИРОВАНИЕ (ТРАНСМИССИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ)

Наиболее частым инфекционным заболеванием, осложняющим переливание компонентов крови, является гепатит. Передача гепатита А наблюдается крайне редко, так как при этом заболевании период вирусемии очень короток.

Риск передачи гепатита В и С, ВИЧ-1, -2 остается еще высоким, но имеющим тенденцию к снижению благодаря повышению качества тестирования крови доноров на носительство HBsAg, анти-HCV, анти-HIV, а также внедрения ПЦР тестирования, карантинизации плазмы и патогенинактивации компонентов крови, использование лейкоцитарных фильтров при переливании плазмы, эритроцитов и тромбоцитов.

Профилактика: назначение компонентов с учетом правила «Риска утяжеления заболевания выше рисков гемотрансфузии». Информирование реципиента либо его законных представителей о сути метода, его преимуществах и вероятности осложнений с получением письменного согласия.

13. ПОСТТРАНСФУЗИОННАЯ ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ

Каждая трансфузия одной дозы эритроцитосодержащей среды, полученная из 500 мл донорской крови, содержит 250 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента.

После 20 гемотрансфузий содержание железа в организме реципиента увеличивается вдвое.

Избыток железа, не использованный для нужд эритропоэза, доставляется трансферрином в гепатоциты для длительного хранения. Регулярные гемотрансфузии приводят к переполнению железом емкостей трансферрина и клеток печени и, как результат, появлению в плазме крови железа не связанного с трансферрином, накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения запасов железа, в том числе в сердце, что ведет к развитию токсической кардиомиопатии. Последняя проявляется аритмиями, нарушением сократительной способности сердца и служит основной причиной смерти больных, с раннего детства получающих регулярные заместительные трансфузии эритроцитов. Другими клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются развитие фиброза / цирроза печени, сахарного диабета и других эндокринопатий.

Профилактика: соблюдение показаний к гемотрансфузиям. Применение хелатов.

14. СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК (БАКТЕРИАЛЬНЫЙ СЕПСИС)

Частота встречаемости: при переливании тромбоцитов – 1:10000, при переливании эритроцитов – 1:250000.

Начало острое. Компонент содержит бактерии в высокой концентрации. Это обусловлено нарушением техники получения, хранения и применения компонентов крови, чаще тромбоцитов. При загрязнении грамотрицательными бактериями количество эндотоксина может быть значительным.

Клинические проявления: дрожь, озноб, лихорадка. Шок развивается в течение нескольких минут после начала трансфузии. Респираторный дистресс, десатурация, боли в месте венопункции, за грудиной, в поясничной области, тошнота, рвота, выраженная диарея в случае контаминации *Yersinia enterocolitica*.

В концентрате тромбоцитов чаще встречаются стафилококки, в эритроцитах – грамотрицательные микроорганизмы.

Лечение: прекратить введение компонента, сохранить венозный доступ, ввести 0,9% раствора хлорида натрия, выполнить посев крови реципиента, начать антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия – 5 мг/кг и далее посиндромная терапия.

Профилактика: соблюдение всех требований инфекционной безопасности на этапах заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования компонентов донорской крови: правил асептики и антисептики, сроков и температуры их хранения и применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Нормативные документы

1. Закон Российской Федерации о донорстве крови и ее компонентов от 20 июля 2012 г. № 125-ФЗ.
2. Постановление Правительства СК от 10.10.2013 г. №386-п «Об утверждении Порядка безвозмездного обеспечения донорской кровью и (или) ее компонентами для клинического использования при оказании медицинской помощи в рамках реализации Территориальной программы».
3. Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и (или) 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 власти, 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. Методические рекомендации «Клинико-лабораторная диагностика реакций и осложнений, связанных с трансфузией донорской крови и ее компонентов, в учреждениях здравоохранения» МР ФМБА России. – СПб, 2020 г.

Научно-методическая литература

1. Трансфузиология: национальное руководство / Рагимов А.А. и др.; под редакцией А.А. Рагимова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. – 1091 с.
2. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. – СПб., 2020. – 360 с.
3. Барышев Б.А., Айламазян Э.К. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений. Справочник для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. – 56 с.
4. Акушерские кровотечения: учебное пособие / М.А. Репина и др.; под ред. Э.К. Айламазяна. (Серия Ex Libris Журнал акушерства и женских болезней). – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 56 с.
5. Лаптев В.В., Токарев Ю.Н., Максимов В.А. Клинико-физиологические основы и безопасность компонентной терапии эритроцитами: краткое пособие для врачей. – М.: АдамантЪ, 2008. – 294 с.
6. Жибурт Е.Б. Правила переливания плазмы: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2008. – 240 с.
7. Жибурт Е.Б. Бенчмаркинг заготовки и переливания крови: руководство для врачей: руководство для последипломной подготовки врачей клиническим специальностей. – М.: РАЕН, 2009. – 364 с.

8. Жибурт Е.Б. Связанное с трансфузией острое повреждение легких. (ТРАЛИ): учебное пособие / под ред. Ю.Л. Шевченко. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2010. – 64 с.
9. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Правила и аудит переливания крови: руководство для врачей. – М.: РАЕН, 2010. – 347 с.
10. Практическая трансфузиология / Г.И. Козинец и др.; под ред. Г.И. Козинца. – М.: Практическая медицина, 2005. – 544 с.
11. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии / М.А. Ажигирова и др.; под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2006 (М.: Московская типография № 6). – 632 с.
12. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента / Е.Б. Жибурт, С.Р. Мадзаев, Е.А. Шестаков, А.А. Вергопуло. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2014. – 64 с.
13. Жибурт Е.Б. Гемокомпонентная терапия. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2017. – 62 с.

Действия медицинского персонала при подозрении на трансфузионное осложнение

Любое изменение в состоянии больного, объективное или субъективное, в момент гемотрансфузии требует: прекращения введения компонента крови, сохранение венозного доступа (подключить 0,9% раствор натрия хлорида), исключения / подтверждения гемолитического осложнения. Для этого необходимо взять кровь из вены в 3 пробирки:

- 1 - в лабораторию для определения группы крови и резус принадлежности;
- 2 - для исключения или подтверждения гемолиза методом центрифугирования;
- 3 - для постановки проб на совместимость.

В случае подтверждения диагноза посттрансфузионного осложнения необходимо поставить в известность трансфузиолога (врача, ответственного за организацию трансфузионной терапии), заведующего отделением, заместителя главного врача и проводить лечебные и организационные мероприятия в соответствии с требованиями нормативной документации.

Мониторинг и контроль условий транспортировки компонентов крови

Транспортировка: изотермические контейнеры с обрабатываемой внутренней поверхностью, разрешенные к применению в РФ.

Температура:

Плазма свежезамороженная – в конце транспортирования не выше 18°C;

Эритроциты – от +1°C до +10°C;

Тромбоциты – от +20°C до +24°C.

Обязательно!

Регистрация *продолжительности* транспортировки;

Регистрация контроля *целостности* контейнера с компонентами донорской крови;

Регистрация *температуры в начале* транспортировки и *по прибытии* в конечный пункт.

Мониторинг и контроль условий хранения компонентов крови

Хранение **плазмы** при температуре ниже – 25°C до 36 месяцев.

Хранение **эритроцитов** при температуре от +2°C до +6°C от 35 до 42 суток.

Хранение **тромбоцитов** при температуре от +20°C до +24°C При непрерывном помешивании до 7 суток.

Ежедневно 2 раза в сутки регистрация показаний индикаторов оборудования с записью в журнале термометрии. Холодильное оборудование должно быть медицинским и разрешенным к применению в РФ.

**Ответственные за выполнение макроскопической оценки:
герметичность, наличие правильно оформленной этикетки, внешний
вид компонента**

При выдаче – персонал учреждения-производителя;

При доставке – персонал получающего учреждения;

При хранении и выдаче в лечебное отделение – персонал кабинета трансфузиологии и персонал получающего отделения;

При применении – врач, выполняющий трансфузию.

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 внутрисосудистый гемолиз. Ваши действия:**
 1. Плазмаферез
 2. Гемодилюция
 3. Кардиотонические средства
 4. Преднизолон, антигистаминные препараты в/в
 5. Переливание эритроцитов универсального донора
- 3. У больного на фоне острой массивной кровопотери проводилась гемотрансфузия в/в, струйно. Отмечено резкое ухудшение состояния больного: появление внезапной боли в грудной клетке, резкая одышка, кашель с кровавистой мокротой, цианоз, холодный пот, падение артериального давления, тахикардия. Ваш диагноз?**
 1. Острый внутрисосудистый гемолиз
 2. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии
 3. Отек легких
 4. Приступ пароксизмальной тахикардии

4. У больного 45 л. с механической желтухой (желчекаменная болезнь) двухнедельной давности во время экстренной операции появилась диффузная кровоточивость операционной раны, гематомы в местах инъекций. ВСК 11 мин., ПИ 45%, ТВ 25 с (норма) фибриноген 2,5 г/л, ТР 250×10^9 /л. Укажите характер расстройств гемостаза:

1. ДВС- синдром
2. Гемодилуционная коагулопатия
3. Местный фибринолиз
4. Дефицит К -зависимых витаминов

5. Больному 45 л. Выполнена левосторонняя пульмонэктомия по поводу рака легкого. Во время операции перелиты: 1000 мл эритроцитов 7 дней хранения, 450 мл полиглюкина, 450 мл реополиглюкина, 500 мл р-ра Рингера. Через 45 мин из дренажа, оставленного в плевральной полости, началось выделение темной крови струей, кровь не свертывается. ВСК 25 мин, рыхлый сгусток лизировался в течение 20 мин, ПИ 55%, ТВ 150 с (норма 30 с), этаноловый тест слабо положителен, наличие ПДФ, Тр 45×10^9 /л, фрагментация эритроцитов. Укажите характер нарушения гемостаза:

1. ДВС-синдром
2. Гемодилуционная коагулопатия
3. Местный фибринолиз
4. Дефицит К-зависимых витаминов

6. К посттрансфузионным осложнениям относятся:

1. Лихорадка
2. Острый внутрисосудистый гемолиз
3. Гипотония
4. Связанное с трансфузией острое поражение легких (TRALI)
5. Острая почечная недостаточность

ОТВЕТЫ

1-3; 2-3,4,2,1; 3-2; 4-4; 5-1; 6-2,4

Формат 60x90/16, Объем: 2,25 п.л.,
Бумага 80 г/м² офсетная, Гарнитура Times New Roman,
Тираж 500 экз., Заказ № И-432

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
тел.: 8 (499) 190-94-09, 190-93-90
tatipif@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru