

## **1. Основы трансфузиологии**

### **1.1. Основные этапы развития трансфузиологии**

Современные исследователи разделяют развитие трансфузиологии на четыре периода по несколько этапов:

- I период – до открытия К. Ландштейнером в 1901 г. феномена изогемагглютинации. Этот период разделен на два хронологических этапа:
  - первый этап – до публикации У. Гарвеем «Анатомического исследования о движении сердца и крови у животных» в 1628 году;
  - второй этап – с 1628 г. до 1901 г. – до открытия первых трёх групп крови человека Карлом Ландштейнером.
- II период – после открытия и изучения групп крови. Второй период разделен на четыре хронологических этапа:
  - первый этап – 1901–1925 гг. – научное обоснование гемотрансфузии и кровезаменителей с учётом законов изогемагглютинации при гемотрансфузии, открытие и введение в эксплуатацию гемоконсервантов для заготовки крови, разработка техники переливания крови и кровезаменителей в условиях мирного и военного времени;
  - второй этап – 1925–1939 гг. – научный прогресс в переливании крови, создание донорского движения, консервация крови, её хранение и транспортировка, определение показаний к гемотрансфузиям и их эффективность при различных заболеваниях;
  - третий этап – 1939–1945 гг. – развитие Службы крови и активное применение переливания консервированной крови во время Второй мировой войны;
  - четвертый этап – с 1945 по 1980 г. – развитие трансфузиологии в условиях научно-технического прогресса второй половины XX в., разработка и внедрение пластиковых контейнеров для сбора и хранения консервированной крови, внедрение резус-фактора в трансфузиологическую практику, разработка и применение метода фракционирования крови на компоненты, переход к компонентной гемотерапии, производство новых эффективных кровезаменителей и гемокорректоров, тестирование крови на гемотрансмиссивные инфекции, типирование по антигенам гистосовместимости и др.
- III период – 1980–2005 гг. – применение и развитие моноклональных антител и рекомбинантных реагентов, компонентная гемотерапия, аутодонорство; разделение трансфузиологической медицины на разделы; внедрение ПЦР-диагностики; производство и применение новых препаратов крови из донорской крови; производство новых синтетических кровезаменителей и первых препаратов крови и реагентов методами биотехнологии и генной инженерии; штрих-кодирование в службе крови и трансфузиологии.
- IV период – с 2005 г. «от компонентной гемотерапии к препаратной трансфузиологии». Четвертый период разделен на два хронологических этапа:
  - первый этап – до начала 2010-х гг. – разработка, производство и клиническое применение препаратов из донорской крови (факторы свертывания крови, интерферон (ИФН), специфические иммуноглобулины (Ig) и др.) – терапия препаратами из донорской крови;
  - второй этап – трансфузиологическая терапия преимущественно препаратами и компонентами крови, полученными на основе достижений биотехнологии и генной инженерии.

### **1.2. Организация донорства в России и Ставропольском крае**

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

26 февраля 1926 года 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).

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 году в России была введена денежная компенсация за донацию, а с 1931 года — выдача специального продуктового пайка.

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

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

В 1930 году был создан институт переливания крови в Харькове, в 1932 году — в Ленинграде.

В 1935 году 22 апреля вышло Постановление СНК (Совета Народных Комиссаров) РСФСР «О мероприятиях по развитию переливания крови». В целях дальнейшего развития дела переливания крови в лечебной практике, как отмечалось в Постановлении, «Методическое руководство и организацию дела переливания крови возложить на Народный комиссариат здравоохранения РСФСР через Центральный институт переливания крови».

В развитие этого документа Северо-Кавказский Крайисполком подготовил проект постановления об организации переливания крови по Северо-Кавказскому краю и ходатайствовал об утверждении дополнительно пяти филиалов Центрального института переливания крови, в том числе и в городе Ставрополь.

10 декабря 1939 года постановлением Президиума Краевого совета Исполнительного комитета «О состоянии работы по переливанию крови» была создана сеть учреждений службы крови: Краевая станция переливания крови (КСПК) в г. Ставрополе, в районах — кабинеты переливания крови.

С момента организации в течение 15 лет краевая станция переливания крови (КСПК) готовила только консервированную кровь и сыворотку для определения групп крови.

С июня 1941 года и до оккупации Ставрополя в августе 1942 года КСПК снабжала кровью фронтные госпитали, по мере отдаления от фронта заготовленная станцией кровь передавалась полковым госпиталиям и лечебным учреждениям края.

Во время ВОВ кабинет переливания крови в г. Пятигорске продолжал работать, жители города сдавали кровь для раненых и больных, часто просто у постели пострадавшего. После освобождения Ставропольского края от немецко-фашистских захватчиков, работа по заготовке донорской крови началась с новой силой.

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. В стабилизирующий цитратный раствор добавлялся антисептик для предотвращения инфицирования.

Иглы, системы для взятия крови были многоразовыми и требовали последующей тщательной обработки: дезинфекция, стерилизация и бактериологический контроль.

В соответствии с Постановлением СНК РСФСР от 22 апреля 1935 года «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.

Хранилась кровь при температуре от +2 до +8°C 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°C.

Кабинеты переливания крови заготавливали их температуре свежеситратную кровь, то есть кровь, стабилизированную добавлением к ней 4% раствора натрия гидроцитрата (на 100 мл крови 10 мл цитрата) для пациентов. Сроки годности указанной трансфузионной среды - 2 часа после взятия у донора.

КСПК и ОПК в свою очередь заготавливали консервированную кровь. Наиболее распространенными консервантами были:

-цитратный со сроком хранения 15 суток;

-глюкозо-цитратный со сроком хранения 25 суток.

Донорскую кровь отбирали в специальную посуду: стандартные банки емкостью 500 мл или ампулы по 250 мл, разработанные Центральным институтом переливания крови – г. Москва или Ленинградским институтом переливания крови.

С 1957 года 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.

Беспрецедентная работа по привлечению к безвозмездному донорству жителей края дала результат. Между городами и районами организовано соревнование. В 70-80-е годы ежегодно города и районы, занявшие первые места в организации безвозмездного донорства, получали автомашину «Москвич».

В тяжелое время 14-19 июня 1995 года, когда был совершен захват заложников в Буденновской ЦРБ, Служба крови края активизировала донорское движение. Сотни добровольцев сдавали кровь, работники КСПК, не считаясь со временем, готовили компоненты крови и отправляли их пострадавшим. Руководители Ставропольской станции переливания крови лично участвовали в организации и проведении трансфузиологической помощи жителям Буденновска.

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

Федеральные законы РФ «О донорстве крови и ее компонентов» 1993, 2012 и 2019 годов отразили условия и порядок награждения доноров нагрудным знаком «Почетный донор России» и меры социальной поддержки для указанной категории доноров.

Служба крови края в настоящее время представлена государственным бюджетным учреждением здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая станция переливания крови» (ГБУЗ СК «СКСПК») и Пятигорским филиалом ГБУЗ СК «СКСПК».

### **1.3. Развитие службы крови в России в XXI веке**

В 2003 – 2004 гг. был взят курс на централизацию службы крови Ставропольского края в соответствии с Федеральным Законодательством в рамках деятельности Правительства Ставропольского края по повышению эффективности экономической деятельности, так как существовавшие на тот момент отделения переливания крови (ОПК) имели изношенную материально-техническую базу, а требования к качеству продукции возросли, необходимо было использование современного высокотехнологичного дорогостоящего оборудования,

что в условиях ОПК было невозможно. Результатом этого стало прекращение деятельности с 2005 года 27 ОПК Ставропольского края. Основные итоги сокращения маломощных организаций – это рациональное использование донорского потенциала, сокращение доли списанной крови и компонентов, увеличение объема, качества и безопасности полученных компонентов крови, оптимизация материальных и трудовых затрат.

В 2006 году внедрение первой в Европе и России технологии инактивации всех возможных патогенов в плазме крови, в том числе и тех, тестирование которых не определено Законодательством РФ.

В 2008-2012 годах реализована масштабная Программа по развитию службы крови России. Ставропольская краевая станция переливания крови задействована в Программе с 2010 года.

Задачи программы:

1. Модернизация материально-технической базы станции переливания крови.
2. Создание единой информационной базы данных по сбору, переработке, хранению и обеспечению безопасности донорской крови и ее компонентов.
3. Развитие безвозмездного донорства крови и ее компонентов.

В проблеме безопасности трансфузии аллогенных гемокомпонентов выделяется два аспекта:

1. Безопасность, которую обеспечивает производитель:

- 1.1 Иммунологическая
- 1.2 Инфекционная
- 1.3 Технологическая

2. Безопасность, которую обеспечивает потребитель – врачи медицинских организаций, применяющие в лечении больных гемокомпоненты:

- 2.1 Соблюдение правил назначения компонентов
- 2.2 Соблюдение техники переливания компонентов
- 2.3 Соблюдение правил транспортирования и хранения компонентов
- 2.4 Применение альтернативных методов гемотрансфузий
- 2.5 Своевременная диагностика и лечение возможных осложнений

Все эти мероприятия в Службе крови позволили внедрить новые технологии производства компонентов крови, основными требованиями к которым являются: безопасность, биологическая полноценность, клиническая эффективность.

#### **1.4. Основные термины и методы трансфузиологии.**

В последней четверти XX века сформировалась самостоятельная, и, одновременно, тесно интегрированная с другими медицинскими специальностями новая научно-практическая дисциплина – трансфузиология (трансфузионная медицина).

Термин «**трансфузиология**» («трансфузионная медицина») получил признание во всех странах и стал общепринятым названием отдельного раздела медицинской науки и практики, занимающегося вопросами получения компонентов и препаратов из донорской крови, а также их применения для лечения больных.

Трансфузиология (transfusio - переливание, logos - учение) – раздел медицины, изучающий возможности управления гомеостазом различными средствами и методами.

Методы трансфузионной терапии:

- гемотрансфузия: переливание крови (аутокрови), компонентов крови (аутокомпонентов) и препаратов крови,
- инфузия: переливание кровезаменителей;
- экстракорпоральная гемокоррекция: гемаферез, гемо-, плазмо-, лимфосорбция, ультра, гемофильтрация, гемодиализация, криопреципитация и др.;
- физиотерапия: воздействие на кровь ультрафиолетовым, видимым, инфракрасным светом, лазером, магнитными полями и др.;

- экстракорпоральное кровообращение в виде общей и регионарной перфузии,
- гипербарическая оксигенация: воздействие избыточным давлением.

### **1.5. Нормативная база.**

В Российской Федерации вопросы трансфузионной медицины регулирует следующая нормативная база:

1. Закон Российской Федерации о донорстве крови и ее компонентов № 125-ФЗ от 20 июля 2012г.
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 года № 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»
3. Приказ МЗ РФ от 29.05.97г. №177 «О введении в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей «трансфузиология»;
4. Приказ МЗ СССР от 07.08.1985г. №1055 «Об утверждении форм первичной медицинской документации для учреждений службы крови»;
5. Приказ МЗ СССР от 04.10.1980г. №1030 «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения»;
6. Инструкция по заготовке и консервированию донорской крови. МЗ РФ, 29.05.1995г.
7. Инструкция по контролю стерильности консервированной крови, ее компонентов, препаратов, консервированного костного мозга, кровезаменителей и консервирующих растворов. МЗ РФ, 29.05.1995г.
8. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. Москва, 1996г. Материалы Совета Европы;
9. Приказ МЗ РФ от 19.07.2013года № 478-н «Об утверждении норматива запаса донорской крови и (или) ее компонентов, а также порядка формирования его и расходования»;
10. МУ ФМБА России 11.61-2017 Иммуногематологическое обследование доноров крови и (или) ее компонентов и реципиентов
11. Постановление Правительства СК от 10.10 2013года №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...»;
12. Приказ МЗ РФ от 22 октября 2020г. №1138н «Об утверждении формы статистического учета и отчетности № 64 «Сведения о заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов» и порядка ее заполнения»
13. Приказ МЗ РФ от 20 октября 2020г. №1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов»
14. Приказ МЗ РФ от 20 октября 2020г. №1128н «О порядке представления 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»
15. Приказ МЗ РФ от 28 октября 2020г. №1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология»»

16. Приказ МЗ РФ от 27 октября 2020г. №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 порядком их заполнения»

17. Приказ МЗ СК от 16.12.2013года № 01-05/1622 «О некоторых мерах по реализации Постановления Правительства СК.....»;

18. Приказ МЗ СК от 30.09.2022г. № 01-05/1208 «Об организации проведения трансфузионной терапии в медицинских организациях Ставропольского края».

19. Постановление Правительства Российской Федерации от 10.03.2020 № 255 "Об утверждении Положения о государственном контроле за обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов"

20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 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”

## 2. Основы иммуногематологии

Открытие К. Ландштейнером (1900) групп крови послужило основой современного развития учения о переливании крови. Необходимое для спасения жизни переливание компонентов донорской крови связано со значительным потенциальным риском для реципиента.

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 году создана Рабочая группа по разработке классификации антигенов эритроцитов. Сейчас выделяют: системы групп крови, коллекции групп крови, серии групп крови.

В настоящее время известно более 38 систем антигенов эритроцитов. Роль многочисленных аллоантигенов эритроцитов крови человека неодинакова. Для практической медицины необходимы сведения о некоторых распространенных системах.

Таблица 1.

### 2.1. Системы антигенов эритроцитов

Название системы	Символ ISBT	Номер	Распространенность в популяции
<b>ABO</b>	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%)
<b>Rh</b>	RH	004	Rh+ (85%) rh- (15%)
Lutheran	LU	005	Lu+ (8%) Lu- (92%)
<b>Kell</b>	KEL	006	K+ (10%) k- (90%)
Levis	LE	007	Le+ (94%) Le- (6%)

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

Распределение их существенно отличается у представителей разных народов и этнических групп.

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 кровотоки плода во время родов.

### 2.1.1. Распространенность антигенов системы АВО, Резус и Kell в России и Ставропольском крае

В Российской Федерации носителей O(I) -33,4%-39,3%; A(II) - 31%-37,8%; B(III) – 20,6%-24%; 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<sup>c</sup>) с.

Антигены системы Kell встречаются по регионам с частотой 4%-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 регионах Урала, Сибири и Дальнего Востока.

*Распространенность антигенов системы АВО среди жителей Ставропольского края составляет:*

O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
32%	35%	22%	11%

*Распространенность антигенов системы Резус среди жителей Ставропольского края составляет:*

D -Rh(пол)	D -rh(отр)
81,4%	18,6%

*Распространенность антигенов системы Kell среди жителей Ставропольского края составляет:*

Kell-(пол)	kell-(отр)
7,9%	92,1%

Распределение резус фенотипов составляет:

CcDEE-14,2%; Ccddee-1,5%; CcDee-35,4%; CCDEE-0,5 %; ccDEE- 14,6%; CcDEE-0,4% ; CCDee-16%; ccdEe-0,3 %; ccDEE- 2,4%; ccDee-2,2%; ccddee - 12,2%; CCdee-0,3%.

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.

Для определения антигенов по системам АВО, резус и др. существуют следующие модификации:

- ручной способ (на плоской поверхности);
- колоночная агглютинация с гелем;
- микропланшеты с магнитизированными эритроцитами;
- колоночная агглютинация на стеклянных микросферах ;
- микропланшеты.

Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, а также параметры применения. Основным методом определения эритроцитарных антигенов является реакция гемагглютинации.

*Ручной способ* (на плоской поверхности) оптимален при определении антигенов эритроцитов у небольшого количества пациентов при первичном скрининге.

### **2.1.2. Требования к организации проведения иммуногематологических исследований.**

1. Исследования антигенов эритроцитов проводится в капиллярной крови, полученной при проколе пальца или из венозной крови;
2. В специально отведенном месте процедурного кабинета, имеющем достаточную освещенность;
3. Температура, при которой проводятся иммуногематологические исследования +15-+25С. Необходима констатация температурного режима в специальном журнале;
4. Реагенты должны храниться в медицинском холодильном оборудовании при температуре +2°-+6°С.

Перед проведением исследований необходимо ознакомиться с инструкциями к реагентам.

### **2.2. Понятие об антигенах системы АВО.**

Понятие «группа крови» имеет двойное 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 году 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, и 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: А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub>. Среди европейцев 80% индивидуумов, принадлежащих к группе крови А<sub>1</sub>, остальные 20% принадлежит к А<sub>2</sub> – подгруппе. К настоящему времени установлено, что различия между А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> антигенами является качественными и количественными. Сыворотка некоторой части А<sub>2</sub> и А<sub>2</sub>В индивидов содержат анти- А<sub>1</sub> 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( $\alpha$ ) и анти-В( $\beta$ ) 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.*

### 2.2.1. 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.

Таблица 2

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

Результат* реакции с реагентом			Исследуемая кровь принадлежит к группе
Анти-А	Анти-В	Анти-АВ	
-	-	-	О
+	-	+	А
-	+	+	В
+	+	+	АВ

\*Знаком плюс обозначено наличие агглютинации, знаком минус-отсутствие.

При наличии агглютинации со всеми тремя цоликлонами анти-А, анти-В, анти-АВ 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.

Результаты исследования заносятся в медицинскую документацию с обязательным указанием серии и сроков годности используемых реагентов.

### **2.2.3. Ошибки при определении антигенов системы АВО могут быть обусловлены:**

#### *1. Техническими погрешностями:*

- неправильная маркировка пробирок с кровью;
- перепутывание пробирок от разных пациентов;
- ошибочный порядок нанесения реагентов на пластину;
- нарушение технологии исследования: несоблюдение положенного для реакции агглютинации времени, неправильные количественные соотношения реагентов и исследуемой крови, погрешности температурного режима помещения.

#### *2. Недостаточно высоким качеством применяемых реактивов:*

- узкий спектр специфичности анти-А антител цоликлонов, взаимодействующих не со всеми вариантами А антигена,
- цоликлоны с титром ниже 1:32,
- с истекшим сроком годности.

#### *3. Индивидуальными особенностями исследуемой крови:*

- невывявление антигена А2 в группе крови А при проведении исследования цоликлонами приводит к идентификации исследуемой крови как О. В группе крови А2В не выявление антигена А2 приводит к ошибочной идентификации ее как группы В;
- антигены групп крови не являются изолированными от условий окружающей среды и могут модифицироваться при ее изменении. Ослабление выраженности или полная утрата антигенных детерминант на эритроцитах отмечается у больных онкологическими заболеваниями, лейкозами, получившими значительную дозу радиоактивного облучения и др.;
- выраженность антигенов А и В на эритроцитах коррелирует с применением гормональных средств, а также изменяется при беременности;
- низкая активность изогемагглютининов исследуемой крови может встречаться у новорожденных, у лиц пожилого возраста, при различных заболеваниях: гематологических, онкологических, у больных с ожогами и др.

### **2.3. 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: С, с, D, E и e. Они встречаются со следующей частотой: D – 85%, С – 70%, с – 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: с>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 D<sub>i</sub>.

### **2.3.1. 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 сек. покачивают пластинку в течение 20-30 сек.;
- агглютинация может наступить уже в первые секунды, однако, результаты реакции учитывают через 3 минуты после окончания смешивания, чтобы не пропустить слабые варианты антигенов.

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).

Причины ошибок при определении антигена резус аналогичны причинам при определении антигенов системы ABO.

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

### **2.5. Действия медицинского персонала перед гемотрансфузией**

Для предотвращения посттрансфузионных осложнений необходимо строгое соблюдение требований, предъявляемых медперсоналу при переливании компонентов донорской крови.

#### **2.5.1. Обязательно проведение всех регламентированных инструкцией по переливанию крови и ее компонентов:**

- сбор анамнеза, включая оценку факторов риска возникновения посттрансфузионных реакций и осложнений (повторные трансфузии (переливания) донорской крови и (или) ее компонентов, повторные беременности, ранее выявленные аллоиммунные антитела, посттрансфузионные реакции и осложнения);

- первичное определение группы крови по системе ABO и резус –принадлежности с внесением результатов в медицинскую документацию реципиента;

- направление образца крови реципиента в лабораторию для подтверждающего исследования.

- Перед переливанием эритроцитсодержащих компонентов донорской крови реципиентам без аллоиммунных антител, а также перед трансфузией по индивидуальному подбору, врач, проводящий трансфузию, выполняет контрольную проверку ABO и резуспринадлежности реципиента и донора, а также пробу на индивидуальную совместимость образца крови реципиента с эритроцитами донора методом исследования на плоскости. Трансфузии осуществляются с учетом требований к совместимости (Приложение №2)

- в целях трансфузии концентратов донорских тромбоцитов плазмы, криопреципитата и гранулоцитного концентрата врач, проводящий трансфузию, определяет группу крови пациента по системе ABO. Проба на индивидуальную совместимость методом исследования на плоскости при комнатной температуре.

#### **2.5.2. Пробы на совместимость перед гемотрансфузией:**

##### **2.5.2.1. По антигенам системы ABO («холодовая»).**

Проводится на плоскости при комнатной температуре. Экспозиция (время реакции) 5 минут. 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% 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.

### **2.5.2.2. Биологическая проба**

Биологическая проба проводится независимо от объема и наименования донорской крови и ее компонентов, за исключением трансфузии криопреципитата. При необходимости трансфузии нескольких единиц компонентов донорской крови биологическая проба выполняется перед трансфузией каждой новой единицы донорской крови. Биологическая проба выполняется, в том числе, при экстренной трансфузии. Для проведения биологической пробы донорскую кровь и (или) ее компоненты переливают со скоростью 2 мл в минуту в первые 15 минут трансфузии, наблюдая за состоянием реципиента.

При появлении во время проведения биологической пробы клинических симптомов: озноб, боль в пояснице, чувство жара и стеснения в груди, головная боль, тошнота или рвота, врач, проводящий трансфузию, немедленно ее прекращает.

При проведении трансфузии донорской крови и ее компонентов под наркозом признаками реакции или осложнения служат усиливающаяся без видимых причин кровоточивость в операционной ране, снижение артериального давления, учащение пульса, изменение цвета мочи. При выявлении любого из перечисленных симптомов трансфузия прекращается.

После окончания трансфузии дважды в течение 2 часов осуществляется контроль температуры тела, артериального давления, пульса, диуреза и цвета мочи реципиента.

## **2.6. Действия при подозрении на гемолитическое осложнение**

В случае возникновения гемолитического осложнения после трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови врач, осуществляющий трансфузию, направляет образцы крови реципиента, использованные для проб на индивидуальную совместимость, единицу компонента донорской крови с остаточным объемом не менее 5 мл, а также образец крови реципиента, взятый после трансфузии, в лабораторию для лабораторного исследования.

В случае возникновения гемолитического осложнения после трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови организуется выяснение причин гемолитического осложнения, включающее в себя определение:

- аллоиммунных антител у реципиента и их идентификацию с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток;
- антигенов эритроцитов реципиента C, c, E, e, и других систем (Кидд, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и другие)

- аллоиммунных антител у донора, в случае трансфузии компонентов донорской крови, содержащих плазму, и их идентификацию с использованием панели типированных эритроцитов, содержащих не менее 10 образцов клеток;
- прямого антиглобулинового теста, выполненного в образцах крови реципиента, взятых до и после трансфузии.

### **3. Направления развития гемотрансфузионной терапии.**

При назначении гемотрансфузии - компонентов и/или препаратов донорской крови врач должен опираться на показания к назначению.

**3.1. Препараты крови** – лекарственные средства, полученные из крови или плазмы человека с применением биохимических технологий:

1. Альбумины;
2. Иммуноглобулины;
3. Гемостатики;
4. Естественные ингибиторы свертывания крови;
5. Препараты модифицированного гемоглобина.

Препараты крови производят фармацевтические предприятия. Они являются лекарственными средствами.

**3.2. Компоненты крови** - используемые для лечебных целей составляющие крови: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, плазма, криопреципитат, которые приготовлены из цельной крови различными методами.

Производство компонентов крови является организационной и технологической задачей, решение которой обеспечивает высокое (гарантированное) качество и безопасность и занимаются этими вопросами учреждения службы крови: станции переливания крови, центры крови, отделения переливания крови.

Эволюция гемотрансфузионных сред - *компонентов донорской крови* сопровождается повышением селективности: уменьшением содержания балластных компонентов, снижением доли антикоагулянта, применением растворов, длительно сохраняющих функциональную полноценность трансфузионной среды; повышением безопасности за счет совершенствования скрининга гемотрансмиссивных инфекций; расширения спектра иммунологических исследований; внедрения технологий инактивации, фильтрации.

#### **3.2.1. Основные правила гемотрансфузии:**

- Показания – жизненные (абсолютные) – заместительная терапия,
- Тактика – рестриктивная (ограничительная).
- Селективность - применение только компонентов и (или) препаратов донорской крови.

*Парадигма гемокомпонентной терапии - замещение дефицита:*

1. Газотранспортной функции крови – эритроцитами;
2. Тромбоцитарного гемостаза – тромбоцитами;
3. Гуморальных факторов гемостаза – плазмой и/или препаратами плазмы, криопреципитатом.

**3.2.2. Эритроциты** содержат белок гемоглобин. Циркулируя по организму, эритроциты доставляют в ткани кислород и удаляют из тканей в легкие углекислый газ. Это ключевая роль в профилактике повреждения органов. При их дефиците назначают донорские эритроциты, которые увеличивают способность крови больного переносить кислород за счет увеличения массы эритроцитов.

#### **3.2.2.1. Алгоритм действий врача перед назначением эритроцитсодержащих компонентов:**

- получить информированное добровольное согласие пациента на гемотрансфузию, или его законных представителей (родственников), или на основании консилиума;

- установить принадлежность пациента по эритроцитарным антигенам АВО, резус, Келл;
- определить показания;
- уточнить трансфузионный, акушерский, аллергологический анамнез;
- рассчитать количество переливаемых доз, выбрать оптимальную трансфузионную среду;
- провести все пробы перед трансфузией;
- оценить состояние больного в момент трансфузии и по ее окончании.

Показания: Анемия острая или хроническая

**3.2.2.2.Анемия** – это клинико-гематологический синдром, который характеризуется уменьшением содержания гемоглобина и числа эритроцитов в единице объема крови.

**3.2.2.2.1.Острая анемия** - следствие массивной кровопотери, т.е. потери 25 - 30% и более объема циркулирующей крови, сопровождается снижением уровня гемоглобина ниже 70 - 80 г/л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений при отсутствии сердечной недостаточности и угрожающей коронарной недостаточности.

Клинические симптомы, которые могут обозначать анемическую гипоксию (**физиологический триггер**) при поддержании нормоволемии и подтвержденной анемии:

1.Сердечно-легочные:

- тахикардия, гипотензия, одышка;
- изменения ЭКГ- вновь развившееся снижение или подъем ST;
- вновь развившиеся нарушения ритма;
- вновь развившееся региональное нарушение сокращения миокарда на ЭхоКГ;
- общие показатели недостаточной доставки кислорода:
- увеличение общей экстракции кислорода > 50%;
- падение поглощения кислорода >10% начального уровня;
- падение сатурации кислорода в смешанной венозной крови < 50%;
- падение парциального давления кислорода в смешанной периферической венозной крови < 32 мм рт.ст.;
- падение сатурации кислорода в центральной венозной крови < 60%, лактат-ацидоз (лактат> 2 ммоль/л + ацидоз)

При **острой анемии** следует учитывать:

- физиологическую способность компенсировать снижение кислорода в крови;
- наличие сердечно-сосудистых факторов риска (болезнь коронарных артерий, сердечная недостаточность, церебро-вазкулярная недостаточность);
- клинические симптомы анемической гипоксии;
- концентрацию гемоглобина.

Таблица 3.

**3.2.2.2.1.1.Рекомендации по переливанию эритроцитсодержащих компонентов донорской крови при острой анемии (2017г.)**

Уровень Hb	Способность компенсировать кровопотерю /есть факторы риска	Переливание
≤ 60г/л	Есть факторы риска	Да
60-80г/л	Адекватная компенсация, факторов риска нет	Нет
	Ограниченная компенсация, т.к. есть факторы риска	Да
	Симптомы анемической гипоксии (физиологический триггер)	Да
80-100г/л	Симптомы анемической гипоксии (физиологический триггер)	Да
< 100г/л	Адекватная компенсация, факторов риска нет	Нет

Есть факторы риска	Да
--------------------	----

**3.2.2.2.1.2. Целевые лабораторные показатели при гемотрансфузии  
(Рекомендации Российской ассоциации трансфузиологов, 2007г.)**

Таблица 4

Клиническое состояние	Целевой	
	Гематокрит %	Гемоглобин г/л
Нет признаков анемии и сочетанных заболеваний	21	70
Признак анемии и сочетанных заболеваний	26	85
Продолжающаяся химиотерапия или лечение острого лейкоза, трансплантация костного мозга, ГСК	26	85
Дооперационная анемия или операционная кровопотеря более 500 мл, беременность	26	85
Признаки анемии и сочетанных заболеваний	29	95
Острый коронарный синдром (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия)	30-33	100-110

**3.2.2.2.2. Хроническая анемия.**

I. Получить информированное добровольное согласие пациента на гемотрансфузию (Закон от 20.07.2012г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов», ст.14), или его законных представителей (родственников), или на основании консилиума.

II. Установить принадлежность пациента по эритроцитарным антигенам АВО, резус, Келл (см. раздел «Основы иммуногематологии»)

III. Трансфузия компонентов крови назначается только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.

IV. Уточнить трансфузионный, акушерский, аллергологический анамнез: Реципиентам, имеющим в анамнезе посттрансфузионные осложнения, беременность, рождение детей с гемолитической болезнью, имеющим аллоимунные антитела проводят индивидуальный подбор компонентов крови в клинико-диагностической лаборатории.

V. Выбрать компонент и определиться с количеством переливаемых эритроцитов.

Перечень эритроцитсодержащих компонентов:

- Отмытые эритроциты
- Эритроцитная взвесь
- Эритроцитная взвесь, размороженная, отмытая
- Эритроцитная взвесь лейкоредуцированная
- Эритроцитная взвесь с удаленным лейкотромбоцитным слоем

Одна доза эритроцитной взвеси увеличивает гемоглобин на 10 г/л, гематокрит на 3% или 4 мл/кг увеличивает гемоглобин на 1 г/л

Ожидаемое повышение Hb может быть ниже при наличии у реципиента:

- продолжающегося кровотечения,
- гемодилузии,

-аллоиммунизации (положительная непрямая реакция Кумбса),

-аутоиммунизации (положительная прямая реакция Кумбса).

В этом случае количество назначаемого компонента удваивается.

VI. Провести макроскопическую оценку компонента. Ознакомиться с этикеткой - уточнить название производителя, наименование компонента, принадлежность по группе крови, резус фактору, фенотипу по системе резус, номер контейнера, код донора, дату заготовки; оценить герметичность емкости с трансфузионной средой - отсутствие повреждения контейнера; внешний вид компонента- отсутствие сгустков, включений фибрина, прозрачность надосадочного слоя.

Провести все пробы перед трансфузией (см. раздел «Основы иммуногематологии». Трансфузия компонентов крови должна быть начата не позднее двух часов с момента извлечения из холодильного оборудования и согревания до +37°C обязательной регистрацией в медицинской документации (п. 46 Постановления РФ от 22.06.2019 № 797)

VII. Оценить состояние больного в момент трансфузии (биологическая проба) и по ее окончании: Реципиент после трансфузии компонентов крови должен в течение 2 часов соблюдать постельный режим. В это время врач контролирует температуру тела, артериальное давление, пульс, диурез, цвет мочи и фиксирует эти показатели в карте стационарного больного в протоколе трансфузии (переливания) донорской крови и (или ее компонентов.

При невозможности определения группы крови реципиента по системе АВО по жизненным показаниям допустима трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови 0 группы, резус- отрицательных и К-отрицательных. Допускается трансфузия неидентичного по системе АВО концентрата тромбоцитов, полученного с использованием добавочного раствора. По жизненным показаниям допускается трансфузия концентратов тромбоцитов из единицы крови 0 группы или концентратов тромбоцитов, полученных методом афереза АВ группы, реципиенту с любой группой крови. Допускается трансфузия плазмы АВ группы реципиенту с любой группой крови.

При трансфузии компонентов крови критериями эффективности их переливания являются: клинические данные, показатели транспорта кислорода, количественное увеличение уровня гемоглобина, то есть купирование физиологических триггеров, положительная динамика показателей доставки кислорода, при наличии факторов риска – их компенсация и как следствие, увеличение уровня гемоглобина.

### **3.2.3. Аутогемотрансфузия – переливание собственной крови больного или ее компонентов.**

Существует четыре варианта выполнения аутогемотрансфузий:

- Предоперационная заготовка - заготовка и хранение крови или ее компонентов до предполагаемой необходимости в ее переливании
- Интраоперационное резервирование крови – отбор крови в начале хирургического вмешательства с инфузией плазмозамещающих растворов и возврат ее во время или в конце операции
- Интраоперационная реинфузия – переливание крови, собранной из серозных полостей, операционной раны или аппарата искусственного кровообращения
- Послеоперационная реинфузия - переливание крови, собранной из дренирующих устройств.

Преимущества использования аутологичной крови: профилактика гемотрансмиссивных инфекций; профилактика аллоиммунизации и иммуносупрессии;

профилактика других побочных эффектов трансфузии, в первую очередь аллергических и фебрильных реакций, а также болезни «трансплантат против хозяина»;

сокращение расходов донорской крови; отсутствие необходимости индивидуального подбора крови (заведомо совместимая кровь) для пациентов с аллоантителами; положительный эмоциональный настрой пациентов; стимуляция гемопоэза пациентов-аутодоноров.

Документация: необходимо согласие на проведение аутогемтотрансфузии, протокол эксфузии, протокол трансфузии.

**3.2.4. Тромбоциты** играют ключевую роль в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе. Выработка тромбоцитов контролируется тромбопоэтином, продуцирующимся в печени, почках, мозге и яичниках. В гемостазе тромбоциты осуществляют следующие функции: ангиотрофическая, ангиоспастическая, адгезивно-агрегационная, репаративная.

**3.2.4.1. Алгоритм действий врача перед назначением концентрата тромбоцитов**

I. Получить информированное добровольное согласие пациента на гемотрансфузию, или его законных представителей (родственников), или на основании консилиума;

II. Установить принадлежность пациента по эритроцитарным антигенам АВО, резус, Келл;

III. Определить показания;

IV. Уточнить трансфузионный, акушерский, аллергологический анамнез;

V. Рассчитать количество переливаемых доз, выбрать оптимальную трансфузионную среду;

VI. Провести пробы перед трансфузией

VII. Оценить состояние больного до трансфузии, в момент трансфузии и по ее окончании, далее дважды в течение двух часов.

I. Получить информированное добровольное согласие пациента на гемотрансфузию или его законных представителей (родственников), или на основании консилиума

II. Тромбоциты являются носителями антигенов различных аллогенных систем. Наиболее значимыми являются антигены собственно тромбоцитарные (НРА), главного комплекса гистосовместимости (HLA), а также эритроцитов. На мембране тромбоцитов присутствуют антигены системы АВО, но отсутствуют антигены систем Резус, Келл и др. Тромбоциты несут на своей поверхности только антигены HLA класса I.

III. Показания. Трансфузии тромбоцитов показаны в случаях наличия кровотечения, связанного с дефицитом тромбоцитов. Трансфузии тромбоцитов являются эффективным методом купирования тромбоцитопений. Конкретные показания к трансфузии (переливанию) тромбоцитов определяет лечащий врач на основании анализа клинической картины и причин тромбоцитопении, степени ее выраженности и локализации кровотечения, объема и тяжести предстоящей операции.

IV. Уточнить трансфузионный, акушерский анамнез(п.21, п.22 Приказа МЗ РФ №1134н) Настороженность должны вызывать имевшиеся ранее длительные и\или частые трансфузии аллогенных компонентов крови, что может привести к сенсбилизации антигенами тромбоцитов и лейкоцитов.

V. Расчет терапевтической дозы проводится следующим образом:  $50-70 \cdot 10^9$  тромбоцитов на 10 кг веса реципиента или  $200-250 \cdot 10^9$  тромбоцитов на 1 кв м поверхности тела реципиента. Или: 1 терапевтическая доза прибавляет  $40-50 \cdot 10^9/л$ ;

Ожидаемое повышение тромбоцитов может быть ниже при наличии у реципиента:

- продолжающегося кровотечения,
- при остром ДВС,
- спленомегалии,
- гемодилуции,
- аллоиммунизации,
- инфекционных осложнениях.

В этих случаях необходимо увеличить расчетное количество тромбоцитов вдвое.

- Концентрат тромбоцитов из единицы крови пулированный в добавочном растворе;
- Концентрат тромбоцитов из единицы крови пулированный патогенредуцированный;
- Концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, лейкоредуцированный;
- Концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, в добавочном растворе;
- Концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, патогенредуцированный

VI. При трансфузии тромбоцитов выполняется биологическая проба, гемотрансфузия проводится струйно, внутривенно. (п.20 Приказа МЗ РФ №1134н)

VII. Оценить состояние больного в момент трансфузии и по ее окончании: Реципиент после трансфузии компонентов крови должен в течение 2 часов соблюдать постельный режим. В это время врач контролирует температуру тела, артериальное давление, пульс, диурез, цвет мочи и фиксирует эти показатели в карте стационарного больного в протоколе трансфузии (переливания) донорской крови и (или) ее компонентов.

Клиническими критериями эффективности являются прекращение спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий. Лабораторными признаками - увеличение количества циркулирующих тромбоцитов через 1 час после трансфузии и превышение их исходного числа через 18-24 часа.

Или: скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ)

СПТ = абсолютный прирост тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) умножить на площадь поверхности тела (кв. м) и разделить на количество перелитых тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ );

Или: посттрансфузионный выход тромбоцитов (ПВТ)

ПВТ = абсолютный прирост тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) умножить на объем циркулирующей крови (л), разделить на количество перелитых тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) и результат умножить на 100%.

#### **3.2.4.2. Антитромбоцитарные антитела на фоне медикаментозного лечения**

Ряд медикаментов приводит к выработке антитромбоцитарных антител.

Разрушение тромбоцитов начинается через несколько дней после начала приема медикамента. При отмене лекарственного препарата происходит разрушение тромбоцитов, на поверхности которых уже фиксировались медикаментозные антигены, однако вновь вырабатываемые тромбоциты не подвергаются действию антител, их количество в крови постепенно восстанавливается, и проявления тромбоцитопении исчезают.

**3.2.5. Криопреципитат** - это компонент, содержащий криоглобулиновую фракцию плазмы, полученный посредством дальнейшей переработки плазмы с повышенной концентрацией.

Содержит большую часть Фактора VIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена, фактора XIII и фибронектина, присутствующих в свежезаготовленной сепарированной плазме.

Показан при гипо-, афибригенемии, дефиците антитромбина III.

Расчет числа доз: 1 доза криопреципитата на 10 кг веса больного. Критическими являются показатели фибриногена 1,5 г/л и ниже. Биологическая проба не проводится.

**3.2.6. Плазма свежемороженая (СЗП)** – компонент донорской крови человека для переливания, получаемый либо из цельной крови, либо из полученной методом афереза плазмы, замороженный в течении определенного времени при определенной температуре, гарантирующей сохранение функционального состояния лабильных факторов свертывания и естественных ингибиторов (АТIII, протеин С, S).

Мировой тенденцией переливания плазмы является четкое определение показаний, основанное на лабораторно подтвержденном дефиците факторов свертывания крови.

#### **3.2.6.1. Алгоритм действий врача перед назначением свежемороженой плазмы.**

-Получить информированное добровольное согласие пациента на гемотрансфузию, или его законных представителей (родственников), или на основании консилиума;

-Установить принадлежность пациента по эритроцитарным антигенам АВО, резус, Келл;

-Определить показания;

-Уточнить трансфузионный, акушерский, аллергологический анамнез;

-Рассчитать количество переливаемых доз, выбрать оптимальную трансфузионную среду;

-Провести пробы перед трансфузией (п.20 Приказ №1134н)

-Оценить состояние больного в момент трансфузии и по ее окончании.

I. Получить информированное добровольное согласие пациента на гемотрансфузию или его законных представителей (родственников), или на основании консилиума.

II. Установить принадлежность пациента по эритроцитарным антигенам АВО, резус, Келл;

III. *Определить показания:* нарушения свертывания, особенно в тех клинических случаях, когда имеется дефицит нескольких факторов свертывания крови и при отсутствии подходящего препарата плазмы:

- острый ДВС-синдром,
- гемодилуционная коагулопатия,
- прямое отрицательное действие кровезаменителей (ГЭК, декстраны, др.) на свертывание крови,
- тяжелые заболевания печени, сопровождающиеся резким снижением уровня плазменных факторов свертывания крови и развившейся кровоточивостью или угрозой кровотечения во время операции,
- острая массивная кровопотеря (более 25% ОЦК),
- передозировка антикоагулянтов непрямого действия,
- терапевтический плазмаферез.

IV. Уточнить трансфузионный, акушерский, аллергологический анамнез: Настороженность должны вызывать имевшиеся ранее длительные и\или частые трансфузии аллогенных компонентов крови, что может привести к сенсбилизации антигенами тромбоцитов и лейкоцитов.

V. Рассчитать количество переливаемых доз, выбрать оптимальную трансфузионную среду: Для повышения безопасности гемотрансфузий, снижения риска переноса вирусов, вызывающих инфекционные заболевания, предупреждения развития реакций и осложнений, используют свежзамороженную плазму карантинизованную или свежзамороженную плазму патогенредуцированную. Средняя доза - 15-10 мл/кг веса реципиента. При массивной кровопотере возможно увеличение до 30мл/кг.

Перечень компонентов:

- Свежзамороженная плазма,
- Свежзамороженная плазма (фильтрованная),
- Плазма патогенредуцированная.

VI. При переливании плазмы проведение биологической пробы обязательно. Непосредственно перед трансфузией (переливанием) свежзамороженную плазму размораживают при температуре +37°C с использованием специально предназначенного оборудования для размораживания и регистрацией в медицинской документации. Трансфузия (переливание) свежзамороженной плазмы должна быть начата в течение 1 часа после размораживания и продолжаться не более 4 часов. При отсутствии потребности в использовании размороженной плазмы ее хранят в холодильном оборудовании при температуре +2-6°C в течение 24 часов

VII. Оценить состояние больного в момент трансфузии и по ее окончании:

Реципиент после трансфузии компонентов крови должен в течение 2 часов соблюдать постельный режим. В это время врач контролирует температуру тела, артериальное давление, пульс, диурез, цвет мочи и фиксирует эти показатели в карте стационарного больного в протоколе трансфузии (переливания) донорской крови и (или ее компонентов).

### **3.3. Препараты**

#### **3.3.1. Комплексного действия:**

**3.3.1.1. Альбумин.** Фармакологические свойства альбумина человека – нормализация онкотического давления, увеличение ОЦК, удаление радикалов, функция транспорта и связывания токсинов, угнетение апоптоза, модуляция воспалительного ответа. Раствор альбумина представляет собой светло-коричневую или желтоватую жидкость. Раствор альбумина получают из плазмы человеческой крови, разделяя ее на фракции. Препарат быстро повышает артериальное давление, восстанавливает циркуляцию крови, давление плазмы. После введения раствора, количество тканевой жидкости кровяного русла растёт, что приводит к лучшему усвоению лекарственных средств.

Показания:

- снижение содержания альбумина в плазме ниже 25 г/л, либо уровня коллоидно-онкотического давления ниже 15 мм. рт. ст., либо снижение содержания общего белка ниже 50 г/л;
- гипоальбуминемии различного генеза:  
шок (геморрагический, травматический, термический);  
острая кровопотеря (снижение объема циркулирующей крови более чем на 25-30%);  
гнойно-септические состояния;  
заболевания печени (с нарушением альбуминсинтезирующей функции);  
поражения почек (нефриты, нефротический синдром);  
ожоговая болезнь;
- операции с использованием искусственного кровообращения;
- лечебный плазмаферез;
- гемолитическая болезнь новорожденных во время проведения обменного переливания крови;
- предоперационная гемоделиция и заготовка компонентов аутокрови;
- отек мозга.

Средняя разовая доза 5%, 10% и 20% альбумина составляет 100–300 мл. В случае необходимости возможно увеличение дозы 5% раствора до 500–800 мл при скорости вливания не более 50–60 капель в минуту. Разовая доза 20% Альбумина не должна быть выше 100 мл. Вводят средство внутривенно каждые 10-12 часов.

### **3.3.2.Иммунологического действия:**

**3.3.2.1.Иммуноглобулины** представляют собой белки человека (животных), являющиеся носителями активности антител и присутствующие в крови, цереброспинальной жидкости, лимфоузлах, селезенке, слюне и других тканях. Синтезируются они в лимфоидных клетках, содержат углеводные группировки и могут рассматриваться как гликопротеины. По электрофоретической подвижности иммуноглобулины относятся в основном к гамма-глобулинам и бета<sub>2</sub>-глобулинам.

Биологическая роль иммуноглобулинов в организме связана с участием в процессах иммунитета. Их защитная функция обусловлена способностью специфически взаимодействовать с антигенами. Иммуноглобулинами называют очищенные и концентрированные препараты гамма-глобулиновой фракции сывороточных белков, содержащие высокие титры антител.

Вводят их в организм различными путями: подкожно, внутримышечно, внутривенно. Пассивный иммунитет возникает через несколько часов и длится до двух недель.

### **3.3.3.Гемостатического действия:**

#### **3.3.3.1.Общего:**

**3.3.3.1.1.Концентрат протромбинового комплекса (ППСБ, PPSB):** октаплекс, протромплекс-600. Факторы свертывания крови II, VII, IX и X вместе формируют протромбиновый комплекс. Синтез этих факторов зависит от витамина К и осуществляется в печени.

Дефицит названных факторов свертывания крови проявляется повышенной кровоточивостью, кровоизлияниями, а в тяжелых случаях - кровотечениями различной локализации.

Приобретенный дефицит факторов свертывания является следствием дефицита витамина К, который, в свою очередь, может развиваться вследствие нарушений его синтеза или всасывания. В данном случае наблюдается дефицит всех четырех факторов свертывания, а также естественного антикоагулянта протеина С.

**Показания:** лечение и профилактика кровотечений при оперативных вмешательствах у пациентов с приобретенным и врожденным дефицитом факторов протромбинового комплекса, например, при дефиците, вызванном лечением антагонистами витамина К или передозировкой антагонистов витамина К.

Расчет дозы в зависимости от степени дефицита факторов свертывания в соответствии с инструкцией к применению.

**3.3.3.1.2.Эптаког альфа (НовоСэвен)** (активированный) представляет собой рекомбинантный фактор свертывания VIIa с молекулярной массой, равной приблизительно 50000 дальтон, получаемый методом генной инженерии из клеток почек хомячков (ВНК-клетки). **НовоСэвен** содержит активированный рекомбинантный фактор свертывания VII. Механизм действия препарата заключается в связывании фактора VIIa с высвободившимся тканевым фактором. Образовавшийся комплекс активирует фактор IX с образованием активного фактора IXa и фактор X с образованием активного фактора Xa, что приводит к первичному превращению небольшого количества протромбина в тромбин. Тромбин активирует тромбоциты и факторы V и VIII в зоне повреждения и путем превращения фибриногена в фибрин обеспечивает образование гемостатической пробки. В фармакологических дозах препарат НовоСэвен напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует фактор X на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора. Таким образом, фармакодинамический эффект фактора VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора Xa, тромбина и фибрина. НовоСэвен используется для остановки кровотечений и предупреждения кровотечений при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур в следующих группах больных:

- У больных наследственной гемофилией с титром ингибиторов факторов свертывания VIII или IX > 5БЕ
- У больных наследственной гемофилией с ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора VIII или фактора IX на основании анамнеза
- У больных приобретенной гемофилией
- У больных с врожденным дефицитом фактора VII
- У больных тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или в прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Расчет дозы: Каждые 2-3 часа до достижения гемостаза. Если имеются показания для продолжения лечения после остановки кровотечения, то интервалы между введениями препарата могут быть последовательно увеличены до 4, 6, 8 или 12 часов на весь период лечения в соответствии с показаниями.

Терапия препаратом НовоСэвен не требует лабораторного контроля. Дозы препарата определяются в зависимости от тяжести кровотечения и клинического эффекта.

**3.3.3.1.3.Фибриноген.** Представляет собой высушенный методом лиофилизации белок, который был получен из первой фракции донорской плазмы. Является гемостатическим лекарственным средством. Фибриноген является естественным компонентом крови, который обеспечивает процесс свертывания крови, обусловленный процессом перехода фибриногена в фибрин под воздействием тромбина. Лекарственный препарат эффективен при необходимости остановки кровотечений, которые были вызваны понижением фибриногена в крови, не оказывает токсического воздействия.

Показания: гипофибриногемия, афибриногемия. Вводят раствор фибриногена в вену через систему для вливания с фильтром капельно. Препарат растворяют *ex tempore* (перед употреблением) в воде для инъекций, подогретой до температуры от +25 до +35°C; Раствор должен быть использован не позднее чем через 1 ч после его приготовления. Средняя доза обычно составляет 2-4 г.

#### **3.3.3.2.Местные гемостатики.**

**3.3.3.2.1.Гемостатическая губка** – ее готовят из нативной плазмы крови человека и тромбопластина. Представляет собой сухую компактную массу светло-желтого цвета. Применяют местно для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений, кровотечений из мышц и мелких сосудов.

**3.3.3.2.2.Тромбин** — естественный компонент свертывающей системы крови, получают из плазмы крови доноров. Представляет собой белый аморфный порошок. Этот местный гемостатический препарат применяют местно для остановки кровотечений из мелких сосудов.

Кроме губки есть формы в виде нитей фибрина, фибринового клея с добавлением модифицированной целлюлозы, пористой желатиновой пены, антибиотиков и др.

#### **3.3.3.4.Фибринолитики**

**3.3.3.4.1.Фибринолизин** - фибринолитическое средство. Физиологический компонент естественной противосвертывающей системы. Оказывает прямое фибринолитическое действие. Стимулирует как тканевой фибринолиз (растворение тромба), так и системный фибринолиз (разрушение фибриногена), в результате чего при его использовании могут развиваться гипофибриногенемия и кровотечение. При назначении фибринолизина лизис фибринового сгустка осуществляется снаружи, поскольку средство не способно проникать внутрь организованного тромба.

**Показания:** Тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболия сосудов головного мозга, инфаркт миокарда, острый тромбофлебит, обострение хронического тромбофлебита.

**Режим дозирования:** В/в (капельно) в 0,9% растворе натрия хлорида (100-160 ЕД на 1 мл раствора) с добавлением гепарина (из расчета 10 тыс.ЕД на каждые 20 тыс.ЕД фибринолизина). Суточная доза фибринолизина - до 20-40 тыс.ЕД.

#### **4.Посттрансфузионные реакции и осложнения**

Посттрансфузионные реакции и осложнения (ПТРО) - любые побочные явления, связанные с применением донорской крови или ее компонентов и препаратов. (Приказ МЗ РФ от 20 октября 2020г. №1128н)

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 делятся:

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 числа всех гемотрансфузий или 1 случай на 6000–29000 трансфузий.

Среди причин ПТГР преобладали, в основном, нарушения врачами требований стандартов качества по проведению иммуногематологических исследований - типирования групп крови, тестирования на совместимость крови донора и пациента, а также стандартов по клиническому применению продуктов донорской крови (необоснованное назначение трансфузий, неправильное хранение гемокомпонентов).

В основном нарушения были допущены из-за недостаточного уровня знаний врачей и их помощников по трансфузионной медицине, а также отсутствия технических условий для проведения иммуногематологических исследований в медицинских организациях (нехватка оборудования и реагентов).

#### **4.1.Острый гемолиз иммунного генеза**

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 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 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°C 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.

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.

**4.1.1. 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.

**4.1.2. 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.

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

**4.1.3. Критерии эффективности терапии:**

Гемодинамика - стабильная;

Диурез - величина почасового диуреза, должен достигать не менее 100

мл/час у взрослых в течение 18–24 часов после возникновения острого гемолиза.

**4.2. Острый гемолиз неиммунного генеза, 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.

**4.3. 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. 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 индивидуально подобранной эритроцитной взвеси.

9. Назначение допамина в малых дозах - до 5 мкг/кг массы тела в мин. усиливает почечный кровоток, при бронхоспазме – эуфиллин 2,4%

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 (гемодиализа).

**4.4. Отдаленные (отсроченные) посттрансфузионные гемолитические реакции ОТГР**

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 ОТГР проявляются через несколько дней после трансфузии. Иницированы 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, иктеричность 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.

Если разрушение перелитых несовместимых эритроцитов донора пойдет по внутрисосудистому пути, у больного может наблюдаться гемотрансфузионный шок, геморрагии, редко острая почечная недостаточность.

#### **4.5. Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция.**

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

Различают следующие реакции: легкую, умеренную и тяжелую.

##### Признаки и симптомы:

- Легкая реакция: необъяснимая лихорадка  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  и повышение температуры от  $1^{\circ}\text{C}$  до  $1,5^{\circ}\text{C}$  от исходного уровня до переливания. Нет озноба, судорог, повреждения легких и нестабильной гемодинамики.

- Умеренная реакция: необъяснимая лихорадка  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  и повышение температуры менее чем на  $1^{\circ}\text{C}$ , но симптомы не отвечают критериям легкой и тяжелой фебрильной реакции. Озноб.

- Тяжелая реакция: необъяснимая лихорадка  $> 39^{\circ}\text{C}$  и повышение температуры  $\geq 2,0^{\circ}\text{C}$  от исходного уровня до переливания. Озноб или судороги.

##### Терапия:

При легкой реакции не отказывайтесь от переливания, уменьшите скорость введения. Назначьте парацетомол 1г перорально. Продолжается наблюдение. В случае ухудшения состояния прекращается терапия.

Уменьшение количества лейкоцитов в единице компонента крови (эритроцитов, тромбоцитов, плазме) менее чем  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , позволяет предотвратить развитие большинства ГНР, связанных с трансфузией компонентов в независимости от присутствия лейкоцитарных антител в сыворотке пациента. Применение фильтрации компонентов крови перед

хранением уменьшает вероятность развития у больных ГНР, однако не позволяет предотвратить развитие этого осложнения полностью.

#### **4.6. Крапивница**

*Причина.* Реципиент имеет антитела, которые реагируют на антитела в переливаемом продукте.

*Лечение:* Переливайте кровь с низкой скоростью, назначьте антигистаминный препарат. Усилите мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений в течение 15-30 минут. Если симптомы усилятся, проводите лечение как при умеренной или тяжелой реакции. Прекратите переливание. Замените внутреннюю систему и поддерживайте венозный доступ, вводя физиологический раствор. Проведите тщательный мониторинг и назначьте симптоматическое лечение: инфузии, кислород, гидрокортизон, антигистаминные. Запросите срочную консультацию трансфузиолога.

#### **4.7. Анафилактический шок (анафилактические трансфузионные реакции немедленного типа)**

Развиваются 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. Хотя дефицит IgA встречается с частотой 1 на 700 человек, 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. При наличии осложненного трансфузиологического анамнеза и подозрении на дефицит IgA возможно использование предоперационно заготовленных аутологичных компонентов крови. При отсутствии такой возможности используют только криоконсервированные или отмытые эритроциты.

#### **4.8. 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.

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 было обусловлено взаимодействием антител донора с антигенами системы HNA (Human Neutrophil Antigen). 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 – 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».

#### **4.8.1. 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 грудной клетки.
4. Отсутствие признаков гипертензии левого предсердия (инфузионной перегрузки), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛК)  $< 18$  мм. рт. ст.

Важным положением является регистрация TRALI как трансфузионного осложнения, с последующим обследованием доноров перелитых компонентов крови на наличие у них в крови анти-HLA и анти-HNA.

Риск развития TRALI при трансфузии значительно увеличивается, если отдельные компоненты крови получены от нескольких доноров, а также 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.

#### **4.8.2. 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 диуретиков противопоказано. В наиболее тяжелых случаях целесообразно проведение интенсивной терапии в условиях мониторинга центральной гемодинамики и респираторная терапия.

#### **4.8.3. Профилактика.**

- Мерой профилактики TRALI является отказ от практики применения СЗП, тромбоцитного концентрата, эритроцитарной массы, криопреципитата, полученных от доноров женщин.

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

- Использование ресуспендирующих растворов для эритроцитов и тромбоцитов.

- СЗП должна применяться только с целью коррекции тяжелой гипокоагуляции, связанного с тяжелым дефицитом плазменных прокоагулянтов при кровотечениях.

- В целях профилактики TRALI неиммунного генеза необходимо использование эритроцитарных компонентов крови с небольшими сроками хранения, переливания отмытых или криоконсервированных эритроцитов.

#### **4.9. 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.

#### **4.10. 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.

Развитие ПТ – РТПХ наблюдается преимущественно у иммунокомпетентных больных, которые перенесли обширные хирургические операции и получали трансфузии свежих компонентов крови.

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 ( $>105/\text{кг}$ ), способность реципиента презентировать антигены донора, неспособность реципиента отторгать Т-лимфоциты донора, иммунокомпрометированный пациент, новорожденные с несовершенной иммунной системой, первичные Т- иммунодефицитные состояния у реципиента, наличие у пациента лимфогранулематоза, трансплантация костного мозга, иммуносупрессивная и лучевая терапия. РТПХ может развиваться у иммунокомпетентного больного при переливании крови от донора (чаще – от 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, панцитопения.

Профилактическое облучение или патоген-инактивация компонентов крови перед трансфузией является единственно эффективным средством для профилактики ПТ – РТПХ. Гамма или рентгеновское облучение компонентов крови в дозе 25–50 Грей полностью инактивирует донорские лимфоциты и является эффективным методом профилактики РТПХ.

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

#### **4.11. Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких - гиперволемиа (ТАСО)**

Обусловлена резким повышением ОЦК в результате трансфузии компонентов крови или естественных, синтетических коллоидных кровезаменителей. Одной из причин сосудистой перегрузки могут быть трансфузии даже небольших объемов гемотрансфузионных сред, но с большой скоростью. А также, возраст меньше 3-х лет, меньше 60-ти, наличие сердечно-сосудистой патологии, ИВЛ до трансфузии, применение вазопрессоров.

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.

#### **4.12. 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 виремии 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.

#### **4.13. Посттрансфузионная перегрузка железом**

Каждая трансфузия одной дозы эритроносодержащей 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 NTBI (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.

#### **4.14. 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, введением 0,9% раствора хлорида натрия, выполнить посев крови реципиента, антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия 5мг/кг и далее посиндромная терапия.

### **5. Этические и юридические аспекты гемотрансфузий**

Чтобы принятое решение на гемотрансфузию могло считаться осознанным, необходимо больного информировать по следующим пунктам:

- суть, достоинства, необходимость и ожидаемый результат от гемотрансфузии;
- возможные опасности метода с учетом индивидуальных особенностей больного;
- возможные последствия отказа от гемотрансфузии;
- наличие альтернативных методов, пригодных для данного больного, их достоинства и недостатки.

Согласие и отказ от медицинского вмешательства с указанием возможных последствий оформляется записью в медицинской документации и подписывается гражданином, либо его законным представителем, а также медицинским работником.

Наиболее частой причиной отказа больных от гемотрансфузии является опасность инфицирования, но и встречаются отказы от гемотрансфузии, обоснованные религиозными взглядами.

#### **5.1. Юридическая ответственность медработников.**

К врачам, принявшим неправомерное решение, могут быть предприняты различные меры воздействия и наказания вплоть до применения статей Уголовного кодекса РФ.

Перечень неправомерных действий:

- 1) нарушение правил заготовки крови;
- 2) нарушение инструкций по переливанию крови;

3) нарушение прав больных:

- неинформирование или недостаточное информирование больного;
- несогласованная гемотрансфузия;
- гемотрансфузия вопреки запрету;
- неиспользование альтернативных методов лечения.