

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Зав. каф.: ДМН, профессор Грицан Алексей Иванович

РЕФЕРАТ

«ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ»

Автор: ординатор 2 года обучения

Шкодин Юрий Сергеевич

Проверил: ДМН, Ростовцев Сергей Иванович

Показания для трансфузионной терапии

Аллогенная (гомологичная) кровь Трансфузия крови выполняется для увеличения кислородной емкости крови и внутрисосудистого объема. Теоретически увеличение сосудистого объема не является показанием для гемотрансфузии, для этого используются инфузионные растворы, не переносящие инфекции (например, кристаллоиды или некоторые коллоиды). С другой стороны, при кровотечении кровь используется для повышения кислородной емкости и внутрисосудистого объема. Целью является восстановление внутрисосудистого объема, сердечного выброса и органной перфузии до нормального уровня. При использовании кристаллоидов и/или коллоидов для лечения гиповолемии развивается нормоволемическая дилуционная анемия. Увеличение сердечного выброса до определенного предела повысит доставку кислорода тканям. При этом Mathru с колл. обнаружили недостаточность доставки и потребления кислорода в системе чревных и препортальных сосудов при снижении уровня гемоглобина в результате нормоволемической анемии до 59 г/л³. Увеличение доставки кислорода к органам и тканям может быть достигнуто только увеличением количества эритроцитов за счет переливания цельной крови или концентрата эритроцитов. Таким образом, увеличение кислородной емкости крови является единственным реальным показанием для трансфузии крови.

Аутологичная кровь

Аутологичная кровь считается более безопасной, чем аллогенная, главным образом за счет снижения риска инфекции. Вследствие заметного снижения инфицирования аллогенной крови, разница по безопасности по сравнению с аутологичной кровью существенно снизилась. Неудивительно, что доля заготовленной аутокрови после пика 1992 г. значительно уменьшилась. В самом деле, аутологичная кровь не может быть безопаснее аллогенной. Более того, аутокрови присущи риски. Каждая 16000 заготовка аутокрови сопровождается тяжелой реакцией, требующей госпитализации³⁰. Осложнения, связанные с применением аутокрови, включают:

- Анемию
- Предоперационную ишемию миокарда в результате анемии при предоперационной заготовке крови
- Ошибочное переливание аутокрови другому пациенту (1 на 13000-62000)³¹
- Потребность в большем количестве крови

В самом деле, трансфузионно-ассоциированный бактериальный сепсис может случаться чаще при использовании аутокрови в связи с состоянием здоровья донора и меньшей строгостью отбора. Кроме того, аутологичная кровь должна быть тестирована так же, как и аллогенная. Отбор и тестирование доноров несовершенны.

Тестирование на совместимость

AB0-Rh-типирование, перекрестную пробу на совместимость и исследование на наличие антител часто называют тестами на совместимость. Эти тесты призваны продемонстрировать патологические реакции антиген-антитело *in vitro*, чтобы избежать их *in vivo*. Группо-специфичная донорская кровь, используемая для экстренного переливания, должна пройти скрининг на анти-А и/или анти-В антитела. Вся донорская

кровь должна быть обследована на правильность определения АВ0 и Rh-принадлежность и пройти скрининг на редкие анти- тела. Аналогичным образом, кровь реципиента должна быть исследована на АВ0 и Rh-принадлежность и на наличие антител. После завершения этих действий правильный подбор донорской крови требует проверить совместимость крови донора и реципиента. Этот тест носит название перекрестной совместимости.

AB0-Rh-типирование

Контроль правильности типирования крови пациента чрезвычайно важен, так как самые серьезные и опасные реакции наступают при переливании АВ0-Rh-несовместимой крови. Эти реакции являются результатом наличия естественных антител, которые активируют комплемент, что приводит к внутрисосудистому гемолизу. Когда в организме нет антигенов А и В, присутствуют естественные анти-А и анти-В антитела. В сущности это антитела, направленные против антигенов, отсутствующих в собственных клетках. АВ0-типирование осуществляется определением на эритроцитах А и В антигенов и в сыворотке А и В антител. Единственным дополнительным тестированием является исследование на антиген Rh(D). Антиген D весьма распространен и, наряду с антигенами А и В, является наиболее частой причиной иммунизации. 60-70% Rh(D)-негативных реципиентов иммунизированы к D по причине трансфузии Rh(D)-позитивной крови. Около 85% людей имеют антиген D и классифицируются как Rh(D) положительные, остальные 15% его не имеют и классифицируются как Rh(D) отрицательные.

Проба на перекрестную совместимость (кросс-матч тест)

Проба на перекрестную совместимость, по сути, представляет собой пробное переливание крови в пробирке, в ходе которого эритроциты донора смешиваются с сывороткой реципиента для выявления потенциальных опасных трансфузионных реакций. Тест выполняется в течение 45-60 мин и включает три этапа: немедленный, этап инкубации и антиглобулиновый этап. Первый этап выполняется при комнатной температуре и является проверкой возможных ошибок в АВ0-тестировании. Он выявляет несовместимость по АВ0 и по естественным антителам MN, P, системы Левис. Занимает от 1 до 5 мин. Второй этап подразумевает инкубацию продуктов первого этапа при температуре 37°C в растворе альбумина или гипоосмолярном солевом растворе. Добавление альбумина и гипоосмолярных солевых растворов помогает выявить неполные или специфичные антитела (например, при сенсibilизации), которые не приводят к агглютинации в суспензии эритроцитов. Этот этап выявляет, прежде всего, антитела к системе Rh. Инкубации 30-45 мин в альбумине и 10-20 мин в гипоосмолярном растворе достаточно, чтобы позволить антителам сенсibilизировать клетки, чтобы неполные антитела, пропущенные на данном этапе, могли быть обнаружены на следующем, антиглобулиновом этапе. Третий этап перекрестного теста, непрямой антиглобулиновый тест, заключается в добавлении антиглобулиновой сыворотки к инкубированной смеси. После этого дополнения антитела, присутствующие в сыворотке, связываются со специфическими белками на поверхности эритроцитов, вызывая агглютинацию. Этот этап определяет большинство неполных антител групп крови, включая антитела системы Rh, Келл, Кидд, Даффи. Хотя все этапы кросс-матч теста важны, последние два имеют

первостепенное значение в предотвращении тяжелых гемолитических реакций. Инкубирование и антиглобулиновый этапы особо значимы, так как антитела, верифицируемые ими, могут быть причиной серьезных гемолитических реакций. Кроме гемолитических реакций, вызванных анти-А и анти-В антителами, антитела немедленного этапа часто вызывают не столь тяжелые реакции. Поскольку большинство из них – естественные антитела, присутствующие в небольшом титре и малореактогенные при физиологических температурах.

Скрининг антител

Скрининг антител также осуществляется в три этапа и аналогичен по продолжительности тесту перекрестной совместимости. Скрининг – это трансфузиологическое исследование взаимодействия между сывороткой реципиента и коммерчески поставляемыми эритроцитами, специально отобранными, чтобы содержать оптимальное количество эритроцитарных антигенов, способных реагировать с антителами, являющимися частой причиной трансфузиологических реакций. Скрининг случайных антител также используется для донорской сыворотки и проводится непосредственно после эксфузии крови у донора. Обязателен скрининг донорской сыворотки для предотвращения попадания антител в сыворотку реципиента. Этот скрининг в первую очередь призван предотвратить реакции между перелитыми трансфузионными средами различных доноров.

Методики, требующиеся реже, чем полный тест перекрестной совместимости

Типирование и скрининг

Термин «типирование и скрининг» используется, чтобы выделить из кросс-матч теста исследование только АВ0 и Rh систем. Типирование и скрининг без полного перекрестного тестирования определяют только АВ0 и Rh принадлежность пациента и наличие наиболее часто встречающихся антител. В частности, сыворотка пациента исследуется на наличие редких антител при инкубации их с выделенными эритроцитами (т.н. клеточный скрининг)³³. Эти клетки содержат все антигены, способные вызвать клинически значимые реакции с антиэритроцитарными антителами. Полное трансфузиологическое тестирование совместимости донора и реципиента обеспечивает оптимальную безопасность и терапевтический эффект перелитой крови. В некоторых случаях полное тестирование не используется и выполняется только АВ0-Rh типирование и скрининг антител (т.н. типирование и скрининг). Для тех немногих пациентов, у которых скрининг выявляет наличие антител, впоследствии в банке крови проводится идентификация, и для обеспечения операций им подбирается кровь, не содержащая соответствующих антигенов. Если необходима экстренная трансфузия после выполнения только типирования и скрининга, чтобы исключить ошибку, связанную с человеческим фактором при АВ0-Rh типировании, перед трансфузией выполняется немедленный этап кросс-матч теста. Выполнение этой процедуры при переливании крови в 99% случаев эффективно профилактирует трансфузионные реакции вследствие несовместимости из-за случайных антител. Типирование и скрининг без полного кросс-матч теста не защищают от реакций, вызванных антителами против редких антигенов, которых нет на тестируемых клетках, но они присутствуют на эритроцитах донора. Как

правило, антитела, не обнаруживаемые типированием и скринингом, не приводят к тяжелым гемолитическим трансфузионным реакциям. В исследовании на 13950 больных Oberman с соавт. обнаружили только 8 «клинически значимых» антител, которые не тестировались при скрининге, но были выявлены кросс-матч тестом. Все антитела присутствовали в малом титре и, соответственно, по мнению авторов, вряд ли могли привести к тяжелым гемолитическим реакциям. Типирование и скрининг не следует путать с термином типирование и хранение. Этот термин относится к пробе крови потенциального реципиента, хранимой банком крови, для которой только типирование без полной перекрестной совместимости было заказано. Этот термин вводит в заблуждение, так как не определяет, сколько проба крови должна храниться и был ли выполнен скрининг антител. Однако в большинстве случаев, если типирование и хранение было заказано, скрининг антител выполнялся. Из-за терминологической неразберихи с типированием и скринингом, от типирования и хранения в большинстве банков крови отказались.

График максимального использования крови в хирургическом стационаре

Стандартное предоперационное перекрестное тестирование крови для хирургических больных означает недоступность ее для других пациентов в течение 24-48 ч. В течение этого периода, длящегося 1-2 дня, увеличивается риск истечения срока годности. Другой аспект, выявленный при анализе ситуации, – количество единиц крови, отобранной для тестирования, превышает количество реально перелитых. Оценить эту проблему позволяет соотношение отобранных/перелитых (crossmatch-to-transfusion – C/T) единиц крови. Высокое соотношение C/T говорит о том, что банк крови обременен хранением больших запасов крови, персонал работает с перегрузкой и велик риск отбраковки крови из-за выхода за пределы срока годности. Sarma рекомендовал для оперативных вмешательств, при которых частота использования трансфузий составляет менее 0,5 ед. на случай, выполнять только AB0-Rh тестирование и скрининг антител. Ограничиться этим возможно только при отрицательном результате скрининга на антитела. При положительном результате банк крови должен обеспечить совместимые дозы, не содержащие соответствующих антигенов. Банки крови стараются поддерживать соотношение C/T 2,1-2,736. Чтобы повысить коэффициент использования и уменьшить соотношение C/T, банки крови стараются уменьшить частоту выполнения пробы на полную перекрестную совместимость с помощью таких средств, как тестирование и скрининг, а также графика максимального использования крови в хирургическом стационаре. Этот график представляет собой перечень хирургических вмешательств и максимальное количество единиц крови, для которых банк крови выполняет полное перекрестное тестирование. Этот график основывается на трансфузионном опыте хирургической службы госпиталя, для которого график создается. Каждый стационар разрабатывает свой график максимального использования крови на основе взаимодействия поставщиков и пользователей крови, какими являются банки крови и хирурги с анестезиологами.

Экстренная трансфузия

В ряде ситуаций возникает необходимость в неотложном переливании крови до выполнения тестов совместимости (AB0-Rh, скрининг антител и кросс-матч-тест). В этих случаях нехватки времени для полного тестирования применим усеченный вариант. Предпочтительный порядок выбора методов частичного тестирования может быть определен следующим образом.

Группоспецифичная кровь, неполный тест перекрестной совместимости

При использовании крови, не тестированной по полной программе, предпочтительно выполнить по крайней мере AB0-Rh типирование и первый этап кросс-матч-теста. Этот неполный тест осуществляется путем добавления к сыворотке реципиента донорских эритроцитов при комнатной температуре, центрифугировании, а затем макро-скопической оценке наличия агглютинации. Это занимает от 1 до 5 мин и устраняет возможность тяжелых гемолитических реакций в результате ошибки AB0 типирования. Только несколько антител, не входящих в систему AB0, не определяются в данном случае. Это клинически малозначимые антитела к MN, P и системе Левис.

Группоспецифичная кровь, без теста перекрестной совместимости

Для правильного использования донорской крови AB0-Rh типирование должно быть выполнено при госпитализации пациента. Групповая принадлежность крови на основе истории болезни, амбулаторного направления и по информации из других лечебных учреждений часто бывает ошибочной. Для тех, кто никогда не подвергался переливаниям крови, AB0 типирование может быть достаточным для успешной трансфузии. Особого внимания требуют пациенты, перенесшие переливание ранее, или пациентки, имеющие беременность в анамнезе. Мой опыт в военных условиях показывает, что использование крови, тестированной только по AB0, в экстренной практике не сопровождается серьезными проблемами. В гражданских условиях годовой опыт работы включает 56 больных, которым для экстренной трансфузии использовалась только AB0-типированная кровь без нежелательных эффектов. На основании этих исследований пришли к выводу, что хотя использование не полностью тестированной крови безопасно, серьезные реакции существуют, и следует предостеречь от беспорядочного применения подобной практики. В среднем у 1 пациента из 1000 кросс-матч-тест выявляет антиэритроцитарные антитела. Для тех, кто подвергался контакту с чужими эритроцитами, переливание крови, типированной только по AB0 без полного анализа совместимости, может быть опасным. На каждые 100 таких индивидуумов один, имеющий антитела, определяется кросс-матч-тестом.

Резус-отрицательная кровь 0 группы (универсальный донор), без теста перекрестной совместимости

На эритроцитах группы крови 0 отсутствуют антигены A и B, следовательно они не могут лизироваться анти-A и анти-B антителами в крови реципиента. Поэтому люди группы крови 0 названы универсальными донорами и их кровь может использоваться в экстренных ситуациях, когда типирование и тест перекрестной совместимости недоступны. Однако некоторые доноры группы 0 продуцируют гемолитические IgG и IgM анти-A и анти-B антитела в высоком титре. Высокий титр гемолизина в донорской крови способен разрушить A и B эритроциты реципиента не 0 группы крови.

Концентраты резус-отрицательных эритроцитов группы 0 без выполнения перекрестной совместимости должны использоваться вместо цельной крови аналогичных характеристик, поскольку объем плазмы в концентратах эритроцитов ничтожно мал и антител анти-А и анти-В они практически не имеют. Если используется цельная резус-отрицательная кровь группы 0, то банк крови должен обеспечить наличие этой трансфузионной среды, свободной от антител анти-А и анти-В. Во время экстренного переливания более двух единиц резус-отрицательной крови группы 0 без выполнения перекрестной совместимости пациент не может быть переведен на свою реальную группу крови (А, В или АВ) как только банк крови определил правильную группу крови. Перевод может вызвать тяжелый внутрисосудистый гемолиз донорских эритроцитов в результате повысившегося содержания перелитых анти-А и анти-В антител. Продолжение использования резус-негативной цельной крови группы 0 осложнится лишь небольшим гемолизом эритроцитов реципиента и гипербилирубинемией. Переливание крови реальной группы пациента возможно только после того, как банк крови убедится, что титр анти-А и анти-В антител снизился до приемлемого уровня.

Специальный рекомендуемый протокол

В свете упомянутых фактов для пациентов в состоянии гиповолемии и требующих переливания крови рекомендуются следующие шаги:

1. Инфузия кристаллоидов или коллоидов.
2. Взятие крови для типирования группы крови и выполнения теста на перекрестную совместимость.
3. Если результаты теста на перекрестную совместимость не готовы, использовать группоспецифичные эритроциты или I(0) резус-отрицательные, или же I(0) резус-положительные для мужчин или женщин в постменопаузе при отсутствии гемотрансфузий в анамнезе; группоспецифичные, частично тестированные в кросс-матч-тесте либо группоспецифичные кросс-матч-тестированные.

Хранение крови

АЦДФ (citrate phosphate dextrose adenine, CPDA-1) – антикоагулянтный гемоконсервант, в котором кровь хранится при температуре от 1 до 6°C. Цитрат является антикоагулянтом, фосфат – буфер, а глюкоза выполняет роль источника энергии для клеток крови. Добавление аденозина к этому комплексу повышает резистентность АТФ, что позволяет увеличить срок хранения с 21 до 35 дней. В результате эритроциты или цельная кровь могут храниться в АЦДФ-1 до 35 дней⁴⁰. Срок хранения может быть продлен до 42 дней при использовании консервантов адсол (AS-1, adsol), нутрицел (AS-3, nutricel), оптисол (AS-5, optisol)^{41,42}. Адсол содержит аденин, глюкозу, ман- нитол и хлорид натрия; нутрицел содержит глюкозу, аденин, цитрат, фосфат и хлорид натрия. Оптисол содержит только глюкозу, аденин, хлорид натрия и ман- нитол. На региональном уровне в калифорнийском университете (Сан-Франциско) 90% эритроцитных концентратов заготавливается в AS-1. На национальном уровне адсол используется в 85% случаев. Гематокрит в концентрате эритроцитов, заготовленных в AS-1, составляет 60%. Указанная длительность хранения установлена федеральным законодательством США и определяется требованием сохранения жизнеспособности 70% эритроцитов

в циркуляции спустя 24 ч после трансфузии. Эритроциты, выжившие в кровотоке более 24 ч, элиминируются в дальнейшем с нормальной скоростью. Эритроциты, утратившие жизнеспособность, удаляются из кровотока реципиента. Возможность хранить кровь 42 дня имеет двойное значение. Очевидным преимуществом является увеличение доступности крови. В тоже время наблюдается рост числа статей, авторы которых полагают, что кровь больших сроков хранения менее эффективна у пациентов в критических состояниях, чем свежая кровь, вероятнее всего, из-за сдвига влево кривой диссоциации оксигемоглобина. Увеличение частоты послеоперационной пневмонии у кардиологических больных связано с использованием старой крови¹². Цитрат-ион предупреждает свертывание за счет связывания кальция; декстроза дает возможность эритроцитам продолжать гликолиз и поддерживать концентрацию высокоэнергетических нуклеотидов (АТФ) для обеспечения бесперебойного метаболизма и поддержания жизнеспособности в процессе хранения. Снижение температуры хранения до 1-6°C снижает скорость гликолиза в 40 раз по сравнению с таковой при температуре тела. Добавление аденина увеличивает срок хранения за счет повышения выживаемости эритроцитов при сохранении АДФ, необходимой для функционирования после трансфузии. В процессе хранения цельной крови и концентрата эритроцитов проходит ряд биохимических реакций, приводящих к ряду осложнений, обсуждаемых далее. При хранении эритроцитов глюкоза метаболизируется в лактат, накапливаются водородные ионы и снижается рН плазмы. Хранение при температуре 1-6°C снижает активность Na-K насоса, что приводит к потере эритроцитами калия и накоплению в них натрия. Осмотическая устойчивость эритроцитов в процессе хранения снижается, ряд клеток лизируется, что ведет к накоплению свободного гемоглобина. С хранением связано прогрессирующее снижение содержания АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах. Консервированные эритроциты имеют несколько меньшую жизнеспособность, чем содержащиеся в цельной крови, значение свободного гемоглобина и калия в плазме на 35 день хранения может показаться слишком высоким за счет меньшего общего объема плазмы в концентрате эритроцитов, который не превышает 70 мл. Разрабатываются инновационные методы хранения крови. Например, хранение крови в электростатическом поле напряжением от 500 до 3000 В снижает гемолиз и предотвращает снижение рН, связанное с длительным хранением⁴³.

Осложнения

Нарушения транспорта кислорода

Трансфузии эритроцитов выполняются, прежде всего, для увеличения транспорта кислорода тканям. Увеличение объема циркулирующих эритроцитов приводит к увеличению поглощения кислорода в легких и соответствующей возможности отдачи его в тканях. Нарушение кислородтранспортной функции эритроцитов в процессе хранения создает сложности для передачи кислорода тканям непосредственно после трансфузии.

Кривая диссоциации оксигемоглобина

Кривая диссоциации оксигемоглобина определяет соотношение парциального давления кислорода в крови (PO₂) к насыщению гемоглобина кислородом в процентах. Когда гемоглобин становится более насыщенным, сродство гемоглобина к кислороду

также увеличивается. Это нашло свое отражение в сигмовидной форме кривой, которая показывает, что уменьшение PO_2 сопровождается значительно большей доступностью кислорода тканям. Сигмовидная форма кривой делает доставку кислорода от легких к тканям более эффективной. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина оценивается количественно в P_{50} , которое определяется парциальным давлением кислорода, при котором насыщена половина всего гемоглобина при температуре $37^{\circ}C$ и pH 7,4. Низкое P_{50} демонстрирует сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и повышение сродства гемоглобина к кислороду; другими словами, левый сдвиг кривой указывает на то, что меньшее, чем в норме, давление кислорода насыщает гемоглобин в легких и последующее высвобождение кислорода в тканях происходит при более низком, чем обычно, давлении кислорода в капиллярной крови. При повышенном сродстве гемоглобина к кислороду отдача кислорода тканям может быть достаточной, за исключением случаев тканевой гипоксии. Клинические данные, подтверждающие правильность этой гипотезы при трансфузии обсуждается в следующем разделе.

Клинические данные

Клинические данные не согласуются, что отражает трудности в проведении систематического изучения тяжелобольных пациентов в различных клинических ситуациях. В течение 40 лет разные врачи в различных клинических ситуациях пытались выявить взаимосвязь между уровнем 2, 3-ДФГ, обусловленным сроком хранения эритроцитов, и состоянием пациентов (в частности, функцией органов).

Диагностика и лечение кровоточивости после трансфузии цельной крови

Хотя лечение более успешно, когда причина кровотечения выявлена, точный диагноз установить зачастую сложно. Один подход – исследовать кровь, выполнив следующие анализы: количество тромбоцитов, АЧТВ, уровень фибриногена плазмы, исследование размера, плотности тромба и характеристик фибринолиза, оценку показателей гемолиза в плазме крови. Если АЧТВ удлинено в 1,5 раза и более, а другие показатели – в норме, весьма вероятен дефицит V и VIII факторов. Такая ситуация может лечиться трансфузией СЗП, содержащей все компоненты системы гемостаза, кроме тромбоцитов, или криопреципитатом. Хотя представленная картина – хороший учебный пример, я никогда не видел клинической ситуации, связанной с переливанием крови, при которой удлинение АЧТВ не сопровождалось бы тромбоцитопенией. Дилуционная тромбоцитопения, связанная с ДВС-синдромом и гипоперфузией, – одна из частых причин кровоточивости, обусловленной переливанием крови. При тромбоцитопении менее $100000/\text{мм}^3$ развитие геморрагического синдрома весьма вероятно; поэтому назначаются тромбоциты. Основное правило основано на том, что развитие кровоточивости вероятно после трансфузии 20 единиц крови здоровому взрослому пациенту или меньшего количества ослабленному или ребенку. Выбор, назначить ли тромбоциты в форме цельной крови, плазмы, обогащенной тромбоцитами или концентрата тромбоцитов, зависит от объема замещения ОЦК при трансфузии, характеристик пациента и возможности лабораторного контроля. Свежая кровь (менее 6 ч хранения) дает наибольшее число тромбоцитов в дозе. Более 80% тромбоцитов присутствует в обогащенной плазме при ее объеме, наполовину меньшем единицы донорской крови. Однако, поскольку банки крови

предпочитают давать пациентам только те компоненты, что необходимы, чаще назначаются концентраты тромбоцитов. Остальные компоненты крови, такие как эритроциты, плазма, альбумин могут быть сохранены для других больных. Концентрат тромбоцитов забирает в 50 мл объема 70% тромбоцитов, содержащихся в дозе донорской крови. У пациента массой 70 кг трансфузия 10 доз концентрата тромбоцитов способна повысить их число на 100 000/мм³. Несмотря на организационные трудности при использовании цельной крови, она является наиболее эффективным средством лечения трансфузионно-обусловленной коагулопатии. Мои личные субъективные наблюдения во Вьетнаме показали, что свежая кровь (храняемая менее 6 ч без охлаждения) давала поразительный эффект у пациентов с тяжелой кровоточивостью. Примерно через 20 лет Lavee и колл. показали, что 1 доза свежей крови была так же эффективна, если не превосходила, 8-10 доз концентрата тромбоцитов.

Определение уровня фибриногена плазмы целесообразно, так как содержание этого фактора свертывания в консервированной крови не снижается. Если уровень фибриногена оказывается низким (менее 1,5 г/л), это связано не с дилуционной коагулопатией, а вызвано ДВС или ДВС-подобным синдромом. ДВС-синдром обычно протекает с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и лизисом сгустка в течение 2 ч48. К сожалению, уровень фибриногена в концентратах эритроцитов снижается при увеличении срока хранения. В результате гипофибриногенемия развивается при разведении исходной концентрации при переливании большого количества доз концентратов эритроцитов. ϵ -аминокапроновая кислота (ϵ АКК) ингибирует образование пламина и тормозит фибринолиз. ϵ АКК не должна использоваться в терапии ДВС-синдрома. Блокирование фибринолитической системы в условиях активированного свертывания приводит к диссеминированному тромбированию. Поскольку первичный фибринолиз довольно редок, кроме случаев простатэктомии или трансплантации печени, ϵ АКК, вероятно, не следует применять в иных ситуациях и без консультации с экспертом. Несмотря на выполнение предыдущих рекомендаций, кровотечение, связанное с трансфузионно-обусловленной коагулопатией, может сохраняться. Описан и другой подход. Назначение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rVIIa, Ново- Нордиск) успешно используется для лечения подобной коагулопатии интраоперационно. Большинство из этих пациентов имели и другие проблемы, такие как панкрео- некроз, цирроз или тяжелую травму. Это интересное средство крайне дорого и должно рассматриваться как терапия спасения, пока FDA не одобрит более широкие показания.

Лекарственные препараты, используемые для коррекции гемостаза

Помимо ϵ АКК, три других средства можно рекомендовать для решения периперационных коагулологических проблем. Двум из них уделяется особое внимание.

Во-первых, это десмопрессин (1-деамино-8-D-аргинин вазопрессин [DDAVP]) – синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина. Он повышает уровень VIII фактора и фактора Виллебранда и эффективно используется для лечения гемофилии и болезни Вилле-бранда. Он также уменьшает кровопотерю и снижает трансфузионную нагрузку у пациентов спинальной и кардиохирургии с исходно нормальным гемостазом.

Однако окончательное значение десмопрессина еще остается выяснить⁵⁷. Он может быть причиной гипотензии, гипонатриемии и повышения агрегационной активности тромбоцитов. Другое средство – аprotинин – ингибитор сериновых протеаз, способный ингибировать фибринолиз и улучшать функцию тромбоцитов. Он используется для уменьшения кровопотери при многих хирургических вмешательствах, включая аортокоронарное шунтирование. Однако его место в терапии коагулопатий на сегодняшний день до конца не определено. Третье средство – транексамовая кислота, также антифибринолитик. Два исследования выявили снижение кровопотери при ее применении при эндопротезировании тазобедренных суставов. Предположительно, снятие пневматического турникета приводит к высвобождению профибринолитических субстанций, которые и ингибирует транексамовая кислота. Крупный мета-анализ периперационной трансфузиологической практики в кардиохирургии заключил, что аprotинин и транексамовая кислота уменьшают потребность больных в трансфузии крови; для десмопрессина такой эффект не выявлен. Окончательная терапевтическая ниша этих препаратов изучается.

Диагностика и лечение кровоточивости после переливания концентрата эритроцитов

Гораздо меньшее содержание плазмы в концентрате эритроцитов по сравнению с цельной кровью делает разведение компонентов гемостаза при его применении более выраженным. Muggau с колл. специально изучили вопрос использования концентратов эритроцитов при массивной кровопотере. В целом, направленность изменений системы гемостаза была сходной с таковой при применении цельной крови за одним существенным исключением. Снижение уровня фибриногена при использовании концентратов эритроцитов было значимым в отличие от цельной крови, которая не меняла уровень фибриногена, кроме ситуаций, когда присутствовал ДВС-синдром. Хотя уровень всех факторов свертывания снизился, снижение было меньшим, чем можно было ожидать от разведения. Исследователи предположили наличие депо VIII фактора в эндотелиальных клетках и высвобождение его при хирургическом стрессе. Когда концентраты эритроцитов используются для возмещения большой кровопотери, у клиницистов может появиться соблазн профилактически использовать СЗП. Muggau с соавт. рекомендуют не придерживаться такой тактики; их позиция – СЗП требуется только когда протромбиновое время и АЧТВ превысят 1,5 нормы и уровень фибриногена будет менее 0,75 г/л. Такие же рекомендации присутствуют в части «Свежезамороженная плазма». Leslie и Тоу предлагают более специфичные рекомендации для использования концентратов эритроцитов при массивной трансфузии. Они полагают, что когда перелито более 12 доз консервированных или полученных из cellsaver'a эритроцитов, введение факторов свертывания (в частности, в виде СЗП) обязательно. Пациентам, получившим более 20 доз эритроцитов или цельной крови, следует перелить тромбоциты.

Трансфузионные реакции

Признаки и симптомы

Клинические последствия переливания несовместимой крови довольно серьезны и при этом весьма разнообразны. Они определяются объемом перелитой крови, количеством

антигенных локусов на поверхности эритроцитов, активностью ретикуло-эндотелиальной системы. Также важны свойства антигенов, включая их концентрацию и способность к активации комплемента. Классические симптомы гемолитической трансфузионной реакции – озноб, лихорадка, боль в груди и в боку, тошнота – маскируются анестезией. В условиях общей анестезии единственными признаками могут быть гемоглобинурия, появление кровоточивости и гипотензия. Основным симптомом обычно – гемоглобинурия. Уже 50 мл несовместимой крови может превысить связывающую способность гаптоглобина, белка, который связывает 100 мг гемоглобина на 100 мл плазмы. Гемоглобин, оказавшийся в кровотоке в количестве, не превышающем указанный порог, образует комплекс с гаптоглобином, утилизируемый ретикуло-эндотелиальной системой. Проба плазмы, содержащая 20 мг/л гемоглобина, имеет бледно-розовый или светло-коричневый оттенок. Когда уровень гемоглобина достигает 1000 мг/л, плазма становится красной. При уровне 1500 мг/л появляется гемоглобинурия. В целом, количество свободного гемоглобина в плазме коррелирует с объемом перелитой несовместимой крови. Кроме этого, активация комплемента приводит к выбросу всевозможных веществ, включая гистамин и вазоактивные амины. Симптомы могут быть настолько тревожны, что требуется прекращение гемотрансфузии, даже если гемоглобин не виден в плазме. Если подозревается гемолитическая трансфузионная реакция, должно быть выполнено лабораторное обследование, включающее гаптоглобин сыворотки, гемоглобин плазмы и мочи, билирубин и прямое определение антиглобулина. Прямой антиглобулиновый тест может доказать гемолитическую трансфузионную реакцию, так как показывает наличие антител, прикрепленных к поверхности перелитых донорских эритроцитов.

Лечение

Если подозревается гемолитическая реакция, образцы крови и мочи должны быть направлены в лабораторию для исследования. Банк крови должен проверить все документы, чтобы убедиться, что пациент получил правильно подобранные компоненты крови. Лабораторные тесты должны определить наличие гемоглобинемии. Следует выполнить прямой антиглобулиновый тест, повторное тестирование на совместимость, повторные серологические тесты (т.е. АВ0 и резус-фактор) и анализ на гемоглобинурию. Среди многих последствий внутрисосудистого гемолиза наиболее значимы повреждение почек и нарушение свертывающей системы. Точный механизм повреждения почек при внутрисосудистом гемолизе неясен, но основная теория состоит в том, что гемоглобин в виде соляно-кислого гематина осаждается в дистальных канальцах и механически закрывает их просвет. Степень осаждения находится в обратной зависимости от объема мочи и pH. Основной акцент в терапии должен быть сделан на поддержании мочевыделения не менее 75 мл/ч за счет назначения внутривенной инфузии жидкостей и диуретиков.

Инфекции крови

За последние 25 лет трансфузионные гепатиты и ВИЧ-инфекция вызывали основные опасения, связанные с аллогенной гемотрансфузией. Совершенствование методов обследования доноров, исключение доноров высокого риска и использование

более чувствительных скрининговых тестов позволили снизить риск этих инфекций. Неинфекционные осложнения стали основными проблемами гемотрансфузии.

Гепатит В

Тестирование на гепатит В является примером практического решения. Вирус гепатита В (HBV) – гепатотропный ДНК-вирус с инкубационным периодом от 4 до 10 недель, но иногда продолжающимся до 6 месяцев. Профилактика трансфузионного гепатита В основана на исключении доноров высокого риска и выявлении антител к HBsAg. Спорный вопрос: должны ли быть использованы технологии тестирования нуклеиновых кислот HBV. Количественная оценка риска гепатита В более сложна по сравнению с вирусом иммунодефицита человека и гепатита С потому, что методика точного подсчета заболеваемости доноров гепатитом В не определена, как сказано Kleinman и Bush⁷⁹. Возможный выигрыш в безопасности существенно проигрывает стоимости. Как указано ранее, одной из основных причин снижения инфекций, передающихся через кровь, было использование технологии тестирования нуклеиновых кислот. Изменения в тестировании переливаемой крови можно оценить, сравнивая тесты, используемые в 1998 г. с тестами 2008 г. Использование технологии тестирования нуклеиновых кислот снизило инфекционное окно (т.е. время от заражения до положительных результатов при тестировании), что дало возможность для снижения заболеваемости гепатитами, ВИЧ и вирусом Западного Нила⁸¹. Также помогли лучшее обследование и ограниченный допуск доноров. Почти полная ликвидация передаваемых с трансфузией гепатитов, ВИЧ и вируса Западного Нила сделала заболеваемость трудноопределимой. Однако возрастающий риск таких инфекций, как болезнь Чагаса, малярия, новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба, вызывают беспокойство. Так как гепатит и СПИД были главными проблемами в течение ряда лет, их история описана в следующих разделах.

Гепатит С

Когда в 1940-х гг. переливание крови стало реальностью, вирусный гепатит был признан серьезным осложнением. Озабоченность в основном вызывали гепатиты В, С и редко D вирусов, которых передаются парентерально. До 1985 г., общая заболеваемость посттрансфузионными гепатитами варьировалась от 3% до 19% в зависимости от учреждения и местности (например, доноры из крупных городов чаще являлись носителями вирусов гепатита). В ряде регионов заболеваемость гепатитами составляла от 3 до 10%. В 90% случаев причиной трансфузионного гепатита был вирус гепатита С. Менее чем у трети больных развивалась желтуха⁸². Для определения их дальнейшей судьбы Tong с колл.⁸² проследили 131 пациента с хроническим посттрансфузионным гепатитом С в течение нескольких лет и выявили следующие признаки, симптомы и состояния:

- Усталость (67%)
- Гепатомегалия (67%)
- Хронический гепатит (23%)
- Хронический активный гепатит (51%)
- Гепатоцеллюлярная карцинома (11%)

Было установлено, что 20 больных умерли от следующих причин:

- Осложнения цирроза (8 пациентов)
- Гепатоцеллюлярная карцинома (11 пациентов)
- Хронический активный гепатит-пневмония (1 пациент)

Синдром приобретенного иммунодефицита

СПИД характеризуется тяжелым угнетением клеточного иммунитета. Ряд мер был предложен, чтобы уменьшить вероятность того, что донорская кровь будет инфицирована ВИЧ. Банки крови ввели ряд процедур для отвода членов групп высокого риска от донорства крови. Была рекомендована система, предполагающая использование определенных доноров и косвенного тестирования⁸³. Несмотря на эти меры, известны сотни случаев трансфузионной передачи ВИЧ. В марте 1985 г. все донорская кровь была обследована на наличие антител к ВИЧ-1. Это стало хорошим подарком для здравоохранения или даже чудом, что ВИЧ довольно редко передается с кровью, за исключением ряда развивающихся стран.

Т-лимфотропный вирус человека 1 типа

Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1) может передаваться при переливании крови и может иметь причинную связь с Т-клеточным лейкозом взрослых и прогрессирующей миелопатией. Cohen с колл.⁸³ обнаружили, что существует очень небольшой риск HTLV-1-инфекции от переливания крови и ее продуктов, которые были проверены на наличие антител к ВИЧ, однако, он почти в 10 раз выше, чем риск ВИЧ-инфекции. Относительный риск оценивается примерно 1 : 641000. Хотя нет твердой уверенности в связи между переливанием крови и лейкемией, было принято решение тестировать донорскую кровь на антитела к HTLV-1.

Цитомегаловирус

Бессимптомная хроническая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) настолько распространена среди здорового взрослого населения, что этот возбудитель может рассматриваться как нормальная флора. ЦМВ лучше выживает внутри клеток и считается, что она существует в виде латентной формы в моноцитах многих людей, при этом антитела указывают на наличие инфекции. К счастью, это проблема в основном реципиентов с повышенным риском за счет беременности (многоплодной), истощения или иммуносупрессии. Сероконверсия ЦМВ, как правило, происходит в разных подгруппах пациентов, получающих многократные переливания. ЦМВ вызывает антитело-негативный ответ, что во многих отношениях напоминает инфекционный мононуклеоз. Состояние, подобное инфекционному мононуклеозу, может развиваться через 1-2 месяца после операций на открытом сердце и известно под названием постперфузионного синдрома или посттрансфузионного мононуклеоза⁸⁵. Доказательства трансфузионной передачи ЦМВ наиболее убедительны, когда смена серонегативного статуса реципиента до трансфузии на серопозитивный после нее сопровождается мононуклеозо-подобным синдромом спустя несколько недель после трансфузии. Передаваемая при переливании крови ЦМВ может привести к значительным клиническим проблемам в определенных группах населения, таких как недоношенные новорожденные, реципиенты аллотрансплантата и пациенты после спленэктомии. Для

профилактики инфекции в группах высокого риска иногда рекомендуется использование лейкоредуцированной крови, использование размороженных эритроцитов и скрининг доноров на отсутствие антител к ЦМВ. В целом риск сероконверсии составляет в среднем 0,14% и 0,38% для серопозитивной донорской крови. Wilhelm с соавт.⁸⁶ пришли к выводу, что для большинства реципиентов нет нужды искать продукты крови от ЦМВ-серонегативных доноров. Они продолжают использовать ЦМВ-серонегативную кровь с целью профилактики ЦМВ-инфекции у недоношенных и новорожденных. Компоненты плазмы, такие как свежезамороженная плазма и криопреципитат, компоненты от серонегативных доноров и лейкоредуцированные компоненты считаются безопасными в отношении ЦМВ инфекции.

Другие побочные эффекты переливания крови

Трансфузионно-обусловленная болезнь трансплантат-против-хозяина

Трансфузионно-обусловленная болезнь трансплантат-против-хозяина вызвана приживлением лимфоцитов донора, попавших их перелитых трансфузионных сред, с дальнейшей иммунной реакцией против тканей реципиента. В группе риска пациенты с тяжелым иммунодефицитом. Кроме того, рискованно переливание от родственников первой и второй линии, так как перелитые лимфоциты со сходным HLA гаплотипом не могут быть распознаны и полноценно элиминированы. Наблюдаются генерализованная сыпь, лейкопения и тромбоцитопения. Болезнь обычно заканчивается сепсисом и смертью. Профилактировать трансфузионно-обусловленную болезнь трансплантат-против-хозяина может облучение крови, хотя описан случай развития этого осложнения после трансфузии лейкоредуцированной крови.

Трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких

Трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких (TRALI) является на сегодняшний день основной причиной трансфузионной смертности, хотя оно не всегда полностью диагностируется и полноценно фиксируется. Это состояние проявляется как некардиогенный отек легких. Клиническая симптоматика появляется через 1-2 ч после трансфузии и полностью разворачивается в течение 6 ч. Типичны лихорадка, одышка, появление жидкости в эндотрахеальной трубке и тяжелая гипоксия. Во время анестезии первым признаком может быть стойкое снижение сатурации. Хотя рентгенологическая картина характерна для отека легких, циркуляторной перегрузки (т.е. гипертензии левого предсердия) не наблюдается. Причиной могут быть все трансфузионные среды, особенно СЗП. Специфического лечения не существует, кроме прекращения трансфузии и мер интенсивной терапии. Однако трансфузия должна быть немедленно прекращена, и банк крови уведомлен об инциденте для выявления донора и объявления карантина для всех трансфузионных сред, полученных от него. Все медицинские документы должны быть пересмотрены и оценены результаты HLA-тестирования пациента, если это возможно. Большинство пациентов восстанавливаются через 96 ч, однако TRALI является основной причиной трансфузионной смертности.

Иммуномодулирующее действие гемотрансфузии

Гомологичная (аллогенная) гемотрансфузия может вызвать неспецифическую иммуносупрессию у реципиента. Более 150 клинических исследований, изучавших взаимосвязь аллогенной гемотрансфузии с рецидивом рака, послеоперационной инфекцией и активацией вирусов, пришли к выводу, что эти неблагоприятные эффекты могут быть вызваны трансфузионно-обусловленной иммуномодуляцией. Хотя выводы этих исследований противоречивы и неоднозначны, универсальная лейкоредукция концентратов эритроцитов активно развивается.