

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

Clinical guidelines for red blood cell transfusion

Аксельрод Б. А.¹, Балашова Е. Н.², Баутин А. Е.³,
Баховадinov Б. Б.⁴, Бирюкова Л. С.⁵, Буланов А. Ю.⁶,
Быстрых О. А.², Виноградова М. А.², Галстян Г. М.⁵,
Гапонова Т. В.⁵, Головкина Л. Л.⁵, Гороховский В. С.¹⁷,
Еременко А. А.¹, Жибурт Е. Б.⁷, Журавель С. В.⁸,
Кохно А. В.⁵, Кузьмина Л. А.⁵, Кулабухов В. В.⁹,
Купряшов А. А.¹⁰, Лубнин А. Ю.¹¹, Мазурок В. А.³,
Меньшугин И. Н.³, Минеева Н. В.¹², Михайлова Е. А.⁵,
Никитин Е. А.¹³, Оловникова Н. И.⁵, Ошоров А. В.¹¹,
Певцов Д. Э.⁴, Попцов В. Н.¹⁴, Рогачевский О. В.²,
Салимов Э. Л.¹⁵, Титков К. В.², Трахтман П. Е.¹⁶, Троицкая В. В.⁵,
Федорова Т. А.², Фидарова З. Т.⁵, Цветаева Н. В.⁵, Чжао А. В.⁹,
Шестаков Е. Ф.⁷

Akselrod B. A.¹, Balashova E. N.², Bautin A. E.³,
Bakhovadinov B. B.⁴, Biryukova L. S.⁵, Bulanov A. Yu.⁶,
Bystrykh O. A.², Vinogradova M. A.², Galstyan G. M.⁵,
Gaponova T. V.⁵, Golovkina L. L.⁵, Gorokhovskiy V. S.¹⁷,
Eremenko A. A.¹, Zhiburt E. B.⁷, Zhuravel S. V.⁸,
Kokhno A. V.⁵, Kuzmina L. A.⁵, Kulabukhov V. V.⁹,
Kupryashov A. A.¹⁰, Lubnin A. Yu.¹¹, Mazurok V. A.³,
Menshugin I. N.³, Mineeva N. V.¹², Mihailova E. A.⁵,
Nikitin E. A.¹³, Olovnikova N. I.⁵, Oshorov A. V.¹¹,
Pevtsov D. E.⁴, Poptsov V. N.¹⁴, Rogachevskiy O. V.²,
Salimov E. L.¹⁵, Titkov K. V.², Trakhtman P. E.¹⁶, Troitskaya V. V.⁵,
Fedorova T. A.², Fidarova Z. T.⁵, Tsvetaeva N. V.⁵, Chzhao A. V.⁹,
Shestakov E. F.⁷

¹ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», Москва

² ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва

⁶ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва

⁷ ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁸ ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», Москва

⁹ ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва

¹⁰ ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

¹¹ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

¹² ФГБУ Рос НИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

¹³ ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ», Москва

¹⁴ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

¹⁵ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

¹⁶ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

¹⁷ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery

² V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

⁵ National Research Center for Hematology, Moscow

⁶ City municipal hospital 52, Moscow

⁷ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

⁸ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

⁹ A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow

¹⁰ Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow

¹¹ Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow

¹² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of St Petersburg, Saint Petersburg

¹³ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

¹⁴ V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

¹⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

¹⁶ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

¹⁷ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk

РЕЗЮМЕ

Принимая во внимание возможные посттрансфузионные реакции и осложнения, необходимо придерживаться строгих показаний к переливанию эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК).

Цель настоящих рекомендаций — представить основные виды ЭСК и показания к их применению у различных категорий больных.

Методы. Методические подходы основываются на мнении ведущих российских экспертов, данных опубликованных в литературе рандомизированных исследований, изучавших сроки хранения, порог концентрации гемоглобина и клинические показания для трансфузии ЭСК.

Результаты. Проект клинических рекомендаций рассмотрен 1 октября 2018 г. на Первом конгрессе российских трансфузиологов (г. Владивосток). В рекомендациях представлены основные типы ЭСК, сроки их хранения, условия транспортировки, показания к трансфузии ЭСК у различных категорий больных (в акушерстве, неонатологии, гематологии, кардиологии, кардиохирургии, нейрохирургии, нефрологии, при острой массивной кровопотере, при сепсисе, септическом шоке, при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов).

Заключение. Рекомендации предназначены для врачей различных специальностей, администраторов здравоохранения, студентов медицинских учебных заведений.

Ключевые слова: анемия; эритроцитсодержащие компоненты донорской крови; эритроцитная масса; эритроцитная взвесь; эритроцитная взвесь лейкоредуцированная; отмытые эритроциты; облученные эритроциты; эритроцитная взвесь размороженная, отмытая

Для цитирования: Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(4): 372–435

doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006

Для корреспонденции: Гапонова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по трансфузиологии.

Электронная почта: gaponova.tatj@yandex.ru

ABSTRACT

Adherence to proper indications for red blood cells (RBC) transfusion is essential because of its potential adverse effects and costs of therapy.

Aim of these recommendations is to summarize typed of RBC concentrates and indications for RBC transfusions among different categories of the patients.

Methods. The methodological approaches are based on the recommendations of the Russian expert council (leading specialists of the Russian Federation) and literature search for randomized clinical trials evaluating RBC storage duration, hemoglobin thresholds and clinical indications for RBC transfusion without language restrictions.

Results. The draft clinical guidelines were reviewed on February 1, 2018 at First Russian Transfusiology Congress of the (Vladivostok). The main types of RBC concentrates, storage duration, *transport conditions* and indications for RBC transfusions are presented. The indications for RBC transfusions are analyzed for various clinical conditions (in obstetrics, neonatology, hematology, cardiology, neurosurgery, nephrology, in patients with sepsis and septic shock, patients with acute blood loss, in patients after hematopoietic stem cell and organ transplantation).

Conclusion. The recommendations are intended for *doctors of various specialties, health administrators, medical students.*

Keywords: anemia; RBC components; RBC concentrate; RBC suspension; leukoreduced RBC; washed RBC concentrates; apheresis RBC, irradiated RBC concentrates; cryopreserved RBC concentrates

For citation: *Clinical guidelines for red blood cell transfusion.* Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2018; 63(4):372–435 (in Russian).

doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006

For correspondence: Tat'yana V. Gaponova, MD, PhD deputy director, head of transfusion service in National Research Center for Hematology, E-mail: gaponova.tatj@yandex.ru

Information about authors:

Akselrod B. A.; <http://orcid.org/0000-0002-4434-3123>

Balashova E. N.; <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Bautin A. E.; <http://orcid.org/0000-0001-5031-7637>

Bakhovadinov B. B.; <http://orcid.org/0000-0001-7813-2028>

Biryukova L. S.; <http://orcid.org/0000-0003-1098-8406>

Bulanov A. Yu.; <http://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

Bystrykh O. A.; <http://orcid.org/0000-0001-7472-4683>

Vinogradova M. A.; <http://orcid.org/0000-0003-2651-1442>

Galstyan G. M.; <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Gaponova T. V.; <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Golovkina L. L.; <http://orcid.org/0000-0002-9423-2640>

Gorokhovskiy V. S.; <http://orcid.org/0000-0002-1858-314X>

Eremenko A. A.; <http://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Zhiburt E. B.; <http://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

Zhuravel S. V.; <http://orcid.org/0000-0002-9992-9260>

Kokhno A. V.; <http://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Kuzmina L. A.; <http://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
 Kulabukhov V. V.; <http://orcid.org/0000-0003-1769-7038>
 Kupryashov A. A.; <http://orcid.org/0000-0001-7673-4762>
 Lubnin A. Yu.; <http://orcid.org/0000-0003-2595-5877>
 Mazurok V. A.; <http://orcid.org/0000-0003-3917-0771>
 Menshugin I. N.; <http://orcid.org/0000-0002-5088-951X>
 Mineeva N. V.; <http://orcid.org/0000-0001-7137-8877>
 Mihailova E. A.; <http://orcid.org/0000-0003-1074-8963>
 Nikitin E. A.; <http://orcid.org/0000-0002-2490-1263>
 Olovnikova N. I.; <http://orcid.org/0000-0003-0876-5414>
 Oshorov A. V.; <http://orcid.org/0000-0002-3674-252X>
 Pevtsov D. E.; <http://orcid.org/0000-0001-9240-2768>
 Poptsov V. N.; <http://orcid.org/0000-0003-2910-9571>
 Rogachevskiy O. V.; <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>
 Salimov E. L.; <http://orcid.org/0000-0003-3329-5434>
 Titkov K. V.; <http://orcid.org/0000-0003-4431-3343>
 Trakhtman P. E.; <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>
 Troitskaya V. V.; <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>
 Fedorova T. A.; <http://orcid.org/0000-0001-6714-6344>
 Fidarova Z. T.; <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>
 Tsvetaeva N. V.; <http://orcid.org/0000-0002-0977-215X>
 Chzhao A. V.; <http://orcid.org/0000-0002-0204-8337>
 Shestakov E. F.; <http://orcid.org/0000-0003-1214-4493>

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.09.2018

Принята к печати 15.10.2018

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Received 15 Sep 2018

Accepted 15 Oct 2018

Список сокращений

HLA (Human Leukocyte Antigens) — человеческий лейкоцитарный антиген

Ig — иммуноглобулин

АД — артериальное давление

АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия

ВГВ — вирус гепатита В

ВГС — вирус гепатита С

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ДИ — доверительный интервал

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ОР — отношение рисков

ОЦК — объем циркулирующей крови

ОШ — отношение шансов

РНК — рибонуклеиновая кислота

РТПХ — реакции «трансплантат против хозяина»

СЗП — свежезамороженная плазма

ТО-РТПХ — трансфузионно-опосредованная реакция «трансплантат против хозяина»

ХБП — хроническая болезнь почек

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦПД — церебрально-перфузионное давление

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭСК — эритроцитсодержащие компоненты крови

Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/отбора доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;

- поиск в электронных базах данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE, публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку.

Методы, использованные для анализа доказательств:
 - обзоры опубликованных метаанализов;

- систематические обзоры с таблицами доказательств.
- Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:
- консенсус экспертов;
 - оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 1).

Общая характеристика эритроцитсодержащих компонентов донорской крови

Патофизиология донорских эритроцитов

В процессе заготовки, переработки, хранения донорская кровь и ее компоненты претерпевают различные физические и химические изменения, влияющие на их физиологические свойства. В процессе хранения донорских эритроцитов отмечается:

- снижение содержания 2,3-дифосфоглицерата со сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево [1];
- снижение содержания NO, нарушающее регуляцию микроциркуляции [1, 2];
- снижение деформируемости мембраны эритроцитов [3, 4];

- увеличение агрегации эритроцитов [4];
- образование микровезикул и выброс биоактивных липидов (например, лизофосфатидилхолина), опосредующих иммуномодуляцию, нарушение свертывания и острое повреждение легких [5–9];
- гемолиз [4];
- увеличение содержания калия [4].

Несмотря на то что ожидаемая сохранность донорских эритроцитов через 24 часа после переливания составляет не менее 75%, в клинической практике этот показатель зависит от основной патологии, тяжести состояния больного и используемых методов лечения, что нередко у больных в критических состояниях не позволяет добиться стабильного результата при многократных трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ЭСК) [10–12].

Переливание ЭСК сопровождается приростом тканевой оксигенации у больных, имеющих низкое предтрансфузионное потребление кислорода, и снижает ее у больных с исходно высоким потреблением, что определяет приоритет физиологических триггеров трансфузий перед формальной концентрацией гемоглобина [13].

Таблица 1. Классификация уровней доказательности и надежности рекомендаций

Table 1. Classification of levels of evidence and reliability of recommendations

| Качество научных доказательств: градация по уровням <i>The quality of scientific evidence: grading by levels</i> | |
|---|---|
| Ia | Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований <i>Evidence from systematic reviews (meta-analyses) of randomized controlled trials</i> |
| Ib | Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований <i>Evidence from randomized controlled trials</i> |
| IIa | Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации <i>Evidence from well-designed controlled studies without randomization</i> |
| IIb | Доказательства, полученные из полужэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (перспективные или ретроспективные когортные исследования «случай — контроль») <i>Evidence from well-designed semi-experimental studies (prospective or retrospective case-control cohort studies)</i> |
| III | Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев) <i>Evidence from well-designed, non-experimental descriptive studies (comparative studies, correlation studies, case descriptions)</i> |
| IV | Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов <i>Evidence obtained from expert committee reports or opinions and / or clinical experience of authoritative experts</i> |
| Степени надежности клинических рекомендаций: градация по категориям <i>Grade of reliability of clinical recommendations: grading by category</i> | |
| A | Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах <i>Recommendations are based on high-quality and reliable scientific evidence</i> |
| B | Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах <i>Recommendations are based on limited or weak scientific evidence</i> |
| C | Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте <i>Recommendations are based mainly on consensus expert opinion, clinical experience</i> |

Таблица 2. Характеристики антикоагулянтов-консервантов и добавочных растворов для эритроцитсодержащих компонентов донорской крови
Table 2. Characteristics of anticoagulants and additive solutions for red blood cell components

| Название Name | Состав Composition |
|---|--|
| Антикоагулянт-консервант Anticoagulant -preservative solution | |
| ACD-A, Глюгидир ACD-A, Glugicir | Натрия цитрат, глюкоза Sodium citrate, glucose |
| CPD, ЦФГ, ЦФД CPD | Натрия цитрат, лимонная кислота, NaH_2PO_4, глюкоза Sodium citrate, citric acid, NaH_2PO_4 , glucose |
| CPDA-1, ЦФДА-1, Фаглюцид CPDA-1, Faglucid | Аденин, натрия цитрат, лимонная кислота, NaH_2PO_4, глюкоза Adenine, sodium citrate, citric acid, NaH_2PO_4 , glucose |
| Добавочный раствор Additive solution | |
| SAGM, Adsol, Optisol | NaCl, аденин, глюкоза, маннитол; осмолярность 376 мОсм/л, pH 5,5 NaCl, adenine, glucose, mannitol; osmolarity 376 mOsm/l, pH 5,5 |
| Nutricel | NaCl, аденин, глюкоза, Na_2HPO_4, цитрат, лимонная кислота; осмолярность 244 мОсм/л, pH 5,8 NaCl, adenine, glucose, Na_2HPO_4 , citrate, citric acid; osmolarity 244 mOsm/l, pH 5,8 |
| SOLX | Аденин, глюкоза, Na_2HPO_4, маннитол, NaHCO_3; осмолярность 228 мОсм/л, pH 8,5 Adenine, glucose, Na_2HPO_4 , mannitol, NaHCO_3 ; osmolarity 228 mOsm/l, pH 8,5 |
| PAGGSM | NaCl, аденин, глюкоза, гуанозин, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, маннитол; осмолярность 285 мОсм/л, pH 6,0 NaCl, adenine, glucose, guanosine, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , mannitol; osmolarity 285 mOsm/l, pH 6,0 |
| PAG3M | Глюконат, аденин, глюкоза, гуанозин, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, маннитол; осмолярность 278 мОсм/л, pH 8,2 Gluconate, adenine, glucose, guanosine, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , mannitol; osmolarity 278 mOsm/l, pH 8,2 |
| Erythro-Sol 5 | Аденин, глюкоза, Na_2HPO_4, цитрат, маннитол; осмолярность 301 мОсм/л, pH 8,4 Adenine, glucose, Na_2HPO_4 , citrate, mannitol; osmolarity 301 mOsm/l, pH 8,4 |

Методы производства и обработки эритроцитсодержащих компонентов

Приготовление. Эритроциты могут быть получены после центрифугирования цельной донорской крови путем удаления максимального количества плазмы и, в ряде случаев, лейкотромбоцитного слоя [14]. Сбор цельной донорской крови производится в стерильный замкнутый герметичный контейнер, содержащий антикоагулянт-консервант (табл. 2), который определяет продолжительность срока хранения эритроцитов. Возможна дополнительная обработка как донорской крови, так и ее компонентов (*эритроцитов*) [15].

Заготовка эритроцитов возможна также при помощи оборудования для автоматической сепарации клеток с одновременной подачей антикоагулянта-консерванта, возвратом плазмы донору и возможностью возмещения экстракорпорального объема. В течение одной процедуры могут быть получены одна или две дозы компонента, которые одновременно или после процедуры могут быть подвергнуты дополнительной обработке.

Добавочные (взвешивающие) растворы. Добавочные растворы призваны уменьшить морфологические,

функциональные и метаболические изменения в ЭСК крови, происходящие в процессе гипотермического хранения, за счет поддержания энергетического обмена эритроцитов, а также буферной и осмотической стабильности [16, 17]. В отличие от растворов антикоагулянтов-консервантов, большей частью отводимых с плазмой в процессе разделения донорской крови на компоненты, добавочные растворы вносятся после завершения фракционирования, обеспечивая прогнозируемые оптимальные концентрации ингредиентов. Характеристики добавочных растворов представлены в табл. 2.

Продолжительность срока хранения эритроцитов определяется вариантом добавочного раствора (табл. 3) [10, 18].

Лейкоредукция. Проведение лейкоредукции снижает риск иммунных негемолитических посттрансфузионных осложнений и реакций, обусловленных лейкоцитами, а именно острого повреждения легких, иммуномодуляции, иммунизации человеческими лейкоцитарными антигенами (Human Leukocyte Antigens — HLA), фебрильных негемолитических посттрансфузионных реакций, а также инфицирования

Таблица 3. Характеристика ЭСК
Table 3. Characteristics of red blood cell components

| Показатель <i>Indicator</i> | Эритроцитная масса <i>Red blood cells concentrate</i> | Эритроцитная взвесь <i>Red blood cells suspension</i> | Эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем <i>Red blood cells suspension deprived of the buffy coat</i> | Эритроцитная взвесь лейкофильтрованная <i>Leucodepleted red blood cells suspension</i> | Эритроцитная масса / взвесь аферезная <i>Red blood cells concentrate / apheresis red blood cells suspension</i> | Отмытые эритроциты <i>Washed red blood cells</i> | Эритроциты размороженные и отмытые <i>Thawed and washed red blood cells</i> | |
|---|--|--|---|---|--|---|--|--|
| Объем <i>Volume</i> | 280 ± 50 мл <i>280 ± 50 ml</i> | Определяется используемой системой <i>Depends on used system</i> | | | | | Не менее 185 мл <i>Over 185 ml</i> | |
| Гематокрит <i>Hematocrit</i> | 0,65–0,75 | 0,50–0,70 | | | Без добавочного раствора — 0,65–0,75, с добавочным раствором — 0,5–0,7 <i>Without additive solution 0.65–0.75, with additive solution 0.5–0.7</i> | 0,37–0,75 | 0,37–0,53 | |
| Гемоглобин <i>Hemoglobin</i> | ≥ 45 г/дозу <i>≥ 45 g per unit</i> | ≥ 43 г/дозу <i>≥ 43g per unit</i> | ≥ 40 г/дозу <i>≥ 40 g per unit</i> | | | | ≥ 36 г/дозу <i>≥ 36 g per unit</i> | |
| Остаточные лейкоциты <i>Residual leukocytes</i> | около 2,2–3 × 10 ⁹ /л <i>about 2.2–3 × 10⁹/l</i> | < 1,2 × 10 ⁹ в дозе <i>< 1,2 × 10⁹ per unit</i> | < 0,1 × 10 ⁶ в дозе <i>< 0,1 × 10⁶ per unit</i> | < 0,1 × 10 ⁶ в дозе <i>< 0,1 × 10⁶ per unit</i> | < 0,1 × 10 ⁶ в дозе (при применении лейкоредукции) <i>< 0,1 × 10⁶ per unit (leucocyte depleted)</i> | | < 0,1 × 10 ⁶ в дозе <i>< 0,1 × 10⁶ per unit</i> | |
| Гемолиз в конце хранения <i>Hemolysis at the expiration date</i> | Не более 0,8% эритроцитов <i>< 0,8% of red cell mass</i> | | | | | | — | |
| Условия хранения <i>Storage conditions</i> | +2...+6 °С | | | | | | | |
| Срок хранения <i>Storage time</i> | ACD-A, Глюглицир — 21 сут, CPD, ЦФГ, ЦФД — 28 сут, CPDA-1, ЦФДА-1, Фаглюцид — 35 сут <i>ACD-A, Glugicir — 21 days, CPD — 28 days, CPDA-1, Fagluclid — 35 days</i> | Эрнаф — 35 сут, SAGM, Adsol, Nutricel, Optisol, SOLX — 42 сут, PAGGS — 49 сут <i>Ernaf — 35 days, SAGM, Adsol, Nutricel, Optisol, SOLX — 42 days, PAGGS — 49 days</i> | | | Зависит от антикоагулянта/добавочного раствора <i>Depends on anticoagulant/additive solution</i> | | 24 часа, с добавочным раствором — согласно инструкции производителя добавочного раствора <i>24 hours, with additive solution — according to the manufacturer's instructions</i> | |

внутриклеточными вирусами (вирусы герпеса, ретровирусы) [14]. После ее выполнения количество остаточных лейкоцитов не должно превышать $1,0 \times 10^6$ в дозе, оптимально — менее $0,5 \times 10^6$ в дозе. Лейкоредукция может производиться вскоре после заготовки крови (перед хранением) или по окончании периода хранения (перед трансфузией). Оптимальным считается выполнение лейкоредукции в течение 24 часов после кроводачи. Используемая технология позволяет удалить максимальное количество лейкоцитов из компонента, уменьшает количество микроагрегатов и микросгустков, высвобождение цитокинов. Редукция лейкоцитов приводит к снижению клеточности и объема эритроцитного компонента согласно характеристикам используемой фильтрующей системы. Лейкоредуцированный компонент должен содержать более 85% эритроцитов от их изначального количества. Лейкоредукция рекомендована как обязательная процедура обработки клеточных компонентов крови, но она не заменяет собой отмывания и облучения эритроцитов. При использовании поздней (спустя 24 и более часов после заготовки) лейкоредукции компонентов крови возможно развитие гипотензивной реакции, особенно у больных, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Рентгеновское облучение или гамма-облучение. Применение облученных клеточных компонентов крови показано для больных, относящихся к группе риска развития посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» [14]:

- реципиенты внутриутробных трансфузий и последующих трансфузий в неонатальном периоде (масса тела при рождении менее 1500 г и/или гестационный возраст менее 30 недель);
- реципиенты, которым проводится заменное переливание крови;
- реципиенты с врожденным клеточным иммунодефицитом;
- реципиенты клеточных компонентов крови, полученных от доноров первой или второй степени родства (не относится к гемопоэтическим стволовым клеткам и лимфоцитам);
- реципиенты клеточных компонентов крови от НЛА-совместимых доноров;
- реципиенты после трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;
- реципиенты за 7 дней до заготовки аутологичного костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и в течение 6 месяцев после проведения трансплантации аутологичного костного мозга и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;
- больные лимфомой Ходжкина;
- больные, которым проводится лечение пуриновыми аналогами (флюдарабин, кладрибин, клофарабин, дексофлормидин);

- больные, которым проводится противоопухолевая химиотерапия, вызывающая выраженную иммуносупрессию.

Применение облученных компонентов крови показано донорам костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток во время донации или за 7 дней до донации.

Компоненты крови подвергают воздействию рентгеновского излучения дозой 25—50 Гр. Стандартная доза гамма-излучения на центр контейнера составляет 25 Гр, на периферические части контейнера — не менее 15 Гр. Срок годности облученных ЭСК уменьшается до 28 дней после выполнения облучения, если оставшийся срок годности превышал 28 дней. При использовании облученных ЭСК увеличивается риск гиперкалиемии, что может потребовать отмывания эритроцитов перед переливанием.

Отмывание. Отмывание может применяться для редукции плазменных белков, экстрацеллюлярных составляющих или добавленных веществ. Отмытые эритроциты показано переливать [14]:

- сенсibilизированным больным, у которых в анамнезе имеются посттрансфузионные реакции к белкам плазмы в виде уртикарной сыпи, анафилактических реакций, которые не предупреждаются назначением антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидных гормонов;
- больным с дефицитом иммуноглобулина (Ig) A и анти-IgA антителами в случаях, когда невозможно подобрать донора, дефицитного по IgA;
- больным с повторными фебрильными негемолитическими реакциями, которые не предотвращаются редукцией лейкоцитов;
- новорожденному или плоду для снижения концентрации калия и антикоагулянтов перед трансфузией, когда требуется большой объем ЭСК (обменное переливание эритроцитов, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и т. д.);
- больным пароксизмальной ночной гемоглобинурией, поскольку при этом заболевании нарушен синтез гликозилфосфатидилинозитолового якоря, что приводит к отсутствию на поверхности эритроцитов якорных белков, повышению чувствительности эритроцитов к комплементопосредованному лизису, и небольшое количество плазмы в переливаемой среде может привести к гемолизу у этих больных;
- больным пневмококкассоциированным гемолитико-уремическим синдромом, поскольку отмывание эритроцитов позволяет удалить остаточную плазму, в которой может содержаться иммуноглобулин M против T-антигена. Отмывание эритроцитов показано для удаления антител, воздействующих на антигены реципиента, или удаления компонентов, которые предрасполагают больных к значительным или повторяющимся реакциям на трансфузию (например, удаление IgA-содержащей плазмы для реципиентов с дефицитом IgA или для редких реципиентов, у кото-

рых отмечаются анафилактические реакции с другими компонентами плазмы), в том числе гиперкалиемии.

Отмывание эритроцитов обычно выполняют с применением 0,9% натрия хлорида с добавлением небольшого количества глюкозы. После отмывания отмечается некоторая потеря эритроцитов. Срок годности отмытых ЭСК не превышает 24 часа в случае хранения при 1–6 °С или 4 часа, если температура хранения составляет 20–24 °С. Отмывание не заменяет собой лейкоредукцию.

Криоконсервация. Криоконсервация осуществляется для сохранения эритроцитов редких фенотипов, эритроцитов, негативных по цитомегаловирусу (ЦМВ), аутологичных эритроцитов. Замораживание эритроцитов может быть выполнено не позднее 7 дней после их заготовки. Для приготовления криоконсервированных эритроцитов применяются два метода — с высокой или низкой концентрацией глицерина. Срок хранения эритроцитов в замороженном виде составляет 10 лет. Перед применением криоконсервированные эритроциты размораживают и отмывают от глицерина.

Редукция объема. Редукция объема ЭСК производится для реципиентов с высоким риском развития острой объемной перегрузки (новорожденные, дети с сердечной недостаточностью). Уменьшение объема проводится при помощи центрифугирования. Процесс подразумевает асептическое удаление части супернатанта, содержащего плазму и консервирующую среду. Срок годности компонентов крови после редукции объема не превышает 24 часа в случае хранения при 4–6 °С или 4 часа, если температура хранения составляет 20–24 °С.

Выявление ЦМВ-серонегативных ЭСК. Трансфузии ЦМВ-серонегативных ЭСК показаны ЦМВ-серонегативным реципиентам, находящимся в группе риска по развитию тяжелой ЦМВ-инфекции:

- беременные женщины и их плод;
- недоношенные и новорожденные с низкой массой тела;
- реципиенты костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;
- реципиенты солидных органов;
- реципиенты с глубокой иммуносупрессией;
- ВИЧ-инфицированные реципиенты.

Инфицирование ЦМВ возможно при трансфузии клеточных компонентов крови. Плазма, криопреципитат и другие дериваты плазмы не передают ЦМВ и в тестировании не нуждаются.

Характеристика эритроцитсодержащих компонентов

Эритроцитная масса — концентрат эритроцитов, который приготавливается из цельной донорской крови при помощи центрифугирования и удаления плазмы без дополнительных манипуляций или добавления взвешивающих растворов. Эритроцитная масса состоит из эритроцитов, плазмы с примесью лейкоцитов и

тромбоцитов. По содержанию эритроцитов одна доза эритроцитной массы эквивалентна одной дозе крови. Объем эритроцитной массы может варьировать от 225 до 350 мл, содержание эритроцитов — от 160 до 275 мл, гематокрит — от 0,65 до 0,75, содержание гемоглобина — не менее 45 г в дозе [18]. Срок хранения зависит от типа используемого антикоагулянта. Для улучшения реологических свойств эритроцитной массы непосредственно перед трансфузией допускается добавление в контейнер 50–100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Запрещается с этой целью использовать растворы, содержащие глюкозу и ионы кальция, поскольку они способны вызвать гемолиз эритроцитов или образование сгустков.

Эритроцитная взвесь — концентрат эритроцитов, который приготавливается из цельной донорской крови при помощи центрифугирования и удаления максимального количества плазмы с замещением ее 100–110 мл добавочного раствора. По сравнению с эритроцитной массой эритроцитная взвесь имеет лучшие реологические свойства и более низкий гематокрит (0,50–0,70). Содержание гемоглобина в эритроцитной взвеси составляет не менее 45 г в дозе. Гемолиз в конце срока хранения не должен превышать 0,8% эритроцитов. Эритроцитная взвесь содержит все исходные эритроциты, большинство лейкоцитов, тромбоцитов. Эритроцитную взвесь переливают без предварительного разведения 0,9% раствором натрия хлорида. Срок хранения эритроцитной взвеси зависит от использованного добавочного раствора.

Эритроцитная взвесь с удаленным лейкотромбоцитным слоем — это концентрат эритроцитов, который приготавливается из цельной донорской крови при помощи центрифугирования, дальнейшего удаления лейкотромбоцитного слоя и максимального количества плазмы и замещения ее 100–110 мл добавочного раствора. Гематокрит колеблется от 0,50 до 0,70 и зависит от гематокрита крови донора, объема добавочного раствора, удаленного лейкотромбоцитного слоя и объема остаточной плазмы. Каждая доза должна содержать не менее 43 г гемоглобина. Количество лейкоцитов должно быть менее $1,2 \times 10^9$, а тромбоцитов — менее 20×10^9 . Удаление лейкотромбоцитного слоя производится для выделения тромбоцитов донора и не может служить заменой лейкоредукции [18].

Эритроцитная взвесь лейкоредуцированная — это концентрат эритроцитов, который подвергнут лейкоредукции до сепарации цельной крови, после нее или непосредственно перед переливанием. Объем одной дозы компонента определяется используемой системой, содержание гемоглобина в дозе — не менее 40 г, значение гематокрита должно быть 0,50–0,70, количество лейкоцитов в дозе — менее 1×10^6 , но предпочтительно менее $0,5 \times 10^6$. Гемолиз в конце срока хранения — не более 0,8% эритроцитов. Лейкофилтрация не меняет срок хранения эритроцитов [18].

Эритроцитная масса / взвесь аферезная — это ЭСК, которые получают в процессе автоматического афереза. По своим характеристикам эти компоненты сравнимы с эритроцитной массой / взвесью, полученными из цельной донорской крови. Они содержат как минимум 40 г гемоглобина в дозе, гематокрит составляет 0,50—0,70 при использовании добавочного раствора или 0,65—0,75 без него. Содержание лейкоцитов может быть различным. При использовании лейкоредукции количество лейкоцитов не должно превышать $1 \times 10^6/\text{л}$.

Отмытые эритроциты. Отмытые эритроциты готовятся из эритроцитной массы или эритроцитной взвеси путем отмывания 0,9% хлоридом натрия. Добавление и удаление отмывающего раствора проводится либо ручным методом при помощи центрифугирования при $+4^\circ\text{C}$, либо автоматически на клеточном сепараторе. Отмытые эритроциты представляют собой суспензию эритроцитов, из которой удалена большая часть плазмы [14]. В качестве ресуспендирующих растворов могут использоваться 0,9% раствор натрия хлорида или добавочные растворы. Отмывание позволяет удалить до 70—90% остаточных белков плазмы. Количество остаточной плазмы зависит от протокола отмывания. Поскольку при отмывании происходит потеря 10—20% эритроцитов, для достижения желаемого повышения концентрации гемоглобина отмытые эритроциты следует назначать в объеме на 10—20% большем, чем другие ЭСК. Конечный объем концентрата определяется используемой системой, гематокрит от 0,37 до 0,75, содержание белка не должно превышать 0,5 г в единице, что обеспечивает содержание IgA менее 0,2 мг в единице. Каждая единица должна содержать минимум 40 г гемоглобина, гемолиз в конце хранения не более 0,8% эритроцитов [18].

Эритроциты размороженные и отмытые. Деглицеролизованная эритроцитная взвесь содержит 80% и более эритроцитов от их первоначального содержания до замораживания и имеет приблизительно аналогичную ожидаемую посттрансфузионную выживаемость эритроцитов. В результате отмывания в эритроцитах содержится минимальное количество плазменных белков, небольшое количество внеклеточных калия, натрия и глюкозы. Размороженная и отмытая эритроцитная взвесь обеспечивает те же физиологические эффекты, что и обычная эритроцитная взвесь, но применение ее ограничено ситуациями, когда трансфузия стандартного ЭСК невозможна. Таким образом, эритроцитная взвесь размороженная и отмытая является резервным компонентом крови, который может быть использован в случае отсутствия других ЭСК.

Объем эритроцитной взвеси размороженной и отмытой составляет не менее 185 мл (210—225 мл), содержание гемоглобина — не менее 36 г в дозе, гематокрит составляет 0,37—0,53. К клиническому использованию допускаются только дозы, имеющие содержание свободного гемоглобина в надосадочной

жидкости менее 0,2 г, осмолярность не более чем на 20 мОсм/л превышающую осмолярность используемого взвешивающего раствора [18].

Эритроцитная масса / взвесь, в т. ч. аферезная, для аутологичной трансфузии — концентрат эритроцитов, который готовится из крови больных, потенциально нуждающихся в трансфузии крови. С этой целью может быть приготовлен любой из описанных выше компонентов при помощи любой из описанных методик. Компоненты, предназначенные для аутологичного применения, должны быть дополнительно маркированы «Только для аутологичной трансфузии».

Требования к обеспечению безопасности и контролю качества эритроцитсодержащих компонентов

При каждой донации образцы донорской крови проходят проверку на наличие маркеров вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 (антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антиген р24), гепатитов В (HBsAg, ДНК ВГВ) и С (анти-ВГС, РНК ВГС), сифилиса (суммарные антитела IgM и IgG к *Treponema pallidum*, антитела к кардиолипину), а также на активность аланинаминотрансферазы с использованием зарегистрированных тест-систем. Для клинического использования допускаются компоненты крови после получения отрицательных результатов инфекционного скрининга и соответствующих норм значений активности аланинаминотрансферазы. Требования, предъявляемые к качеству ЭСК, представлены в табл. 3 [18].

Хранение и транспортировка

ЭСК должны храниться при контролируемой температуре от $+2$ до $+6^\circ\text{C}$. Срок хранения зависит от используемого антикоагулянта-консерванта и добавочного раствора. Рентгеновское облучение и гамма-облучение сокращают срок хранения до 28 дней вне зависимости от используемой системы «антикоагулянт / добавочный раствор». В случае приготовления или фильтрации методами, при которых система оказывается открытой, срок хранения ограничен 24 часами при температуре от $+2$ до $+6^\circ\text{C}$ [18].

Эритроциты криоконсервированные в замороженном состоянии должны постоянно храниться:

- при использовании метода криоконсервирования с высокой концентрацией глицерина — в холодильнике при температуре от -60 до -80°C ;
- при использовании метода криоконсервирования с низкой концентрацией глицерина — в парах жидкого азота при температуре от -140 до -150°C .

Эритроцитная взвесь размороженная и отмытая, отмытые эритроциты хранятся не более 24 часов после размораживания или отмывания в случае использования открытой системы отмывания при температуре от $+2$ до $+6^\circ\text{C}$. При использовании закрытой системы и соответствующего добавочного раствора срок хранения

ния может быть продлен в соответствии с валидированной процедурой.

Прошедшие валидацию системы транспортировки должны обеспечивать температуру не выше +10 °С на протяжении максимум 24-часового времени перевозки. Если неизбежна транспортировка в замороженном виде, необходимо поддерживать заданные условия хранения. Продолжительность транспортировки восстановленных после размораживания эритроцитов ограничена коротким сроком хранения. При транспортировке необходимо поддерживать заданные условия хранения.

Маркировка

Маркировка должна соответствовать требованиям нормативной документации.

На этикетке должна присутствовать следующая информация [18]:

- наименование организации-производителя;
- уникальный идентификационный номер ЭСК, состоящий из идентификационного номера донации и дополнительного кода для конкретного компонента;
- наименование компонента крови;
- группы крови систем АВ0, резус-принадлежность по наличию или отсутствию антигена D и трансфузионно опасные антигены эритроцитов системы резус С, с, Е, е (в виде С+с-D+E+e+ или СсDЕе) и Kell (наличие или отсутствие антигена K1);
- дата донации;
- дата окончания срока годности;
- наименование антикоагулянта;
- наименование и объем добавочного раствора (для эритроцитной взвеси);
- дополнительная информация о компоненте (рентгеновское или гамма-облучение с указанием дозы, результаты исследования на дополнительные маркеры инфекций и др.);
- объем или масса компонента крови;
- температура хранения.

Меры предосторожности

Совместимость ЭСК с предполагаемым реципиентом должна быть проверена соответствующим предтрансфузионным тестированием (индивидуальный подбор с применением непрямого антиглобулинового теста или теста с аналогичной чувствительностью, пробы на индивидуальную совместимость эритроцитов донора с плазмой/сывороткой реципиента) и биологической пробой.

При отмывании эритроцитов в открытой системе возрастает риск бактериальной контаминации.

Неблагоприятные реакции и осложнения после переливания эритроцитсодержащих компонентов
К неблагоприятным реакциям переливания ЭСК относятся [19]:

- неблагоприятные легочные реакции [20]:
 - обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка (transfusion-associated circulatory overload, TACO) [20, 21];
 - обусловленное трансфузией острое повреждение легких (transfusion-related acute lung injury, TRALI) — острая дыхательная недостаточность, развивающаяся в течение 24 часов после трансфузии, не соответствующая критериям объемной перегрузки, не связанная с аллергическими реакциями и основным заболеванием больного [20, 22];
 - обусловленная трансфузией одышка (transfusion-associated dyspnea, TAD) — временно возникающая умеренно выраженная острая дыхательная недостаточность, развивающаяся в течение 24 часов после трансфузии, не соответствующая критериям острой объемной перегрузки (TACO) и критериям обусловленного трансфузией острого повреждения легких (TRALI), не связанная с аллергическими реакциями [20].
- иммунный гемолиз;
- неиммунный гемолиз — вследствие нарушения условий хранения / транспортировки, подготовки трансфузионных сред, неадекватного отмывания глицерина и т. д.;
- анафилаксия;
- негемолитическая трансфузионная реакция (озноб, лихорадка, крапивница);
- аллоиммунизация антигенами эритроцитов и HLA (крайне редко после лейкоредукции);
- посттрансфузионная гипотензия;
- посттрансфузионная пурпура;
- реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ);
- сепсис вследствие случайной бактериальной контаминации;
- передача вирусной инфекции (гепатита, ВИЧ и др.), несмотря на тщательную процедуру отбора и обследования доноров;
- заражение сифилисом, если компонент хранился при +4 °С менее 96 часов;
- передача протозойной инфекции (например, малярии);
- передача иных неопознанных или не прошедших проверку патогенов;
- цитратная интоксикация у новорожденных и больных с нарушением функции печени, особенно при массивных трансфузиях;
- нарушение электролитного обмена при массивном переливании крови, гиперкалиемия;
- перегрузка железом. Ее риск наиболее велик при массивных или многократных (20 и более) трансфузиях ЭСК. Для предупреждения перегрузки железом в подобных случаях необходимо проведение хелаторной терапии. Всем больным, которым планируется длительная терапия ЭСК, до ее начала необходимы определение концентраций ферритина сыворотки, железа сыворотки, трансферрина сыворотки, напряжения трансферри-

на, общей железосвязывающей способности сыворотки и динамическая оценка этих показателей после каждой 10-й трансфузии ЭСК. Данный анализ желателен проводить не менее чем через 14 дней после предшествующей трансфузии ЭСК. При повышении сывороточной концентрации ферритина более чем до 1000 нг/мл вне эпизодов инфекционного генеза целесообразно рассмотреть возможность проведения хелаторной терапии. Наиболее достоверно вторичную перегрузку железом можно подтвердить методом МРТ в режиме T2*/R2*.

Этиология неблагоприятных реакций переливания ЭСК, принципы диагностики и основные лечебные мероприятия суммированы в табл. 4. Прогноз для реципиента, срочность и объем лечебных мероприятий могут быть оценены при помощи шкалы оценки тяжести посттрансфузионных осложнений и реакций (табл. 5).

При возникновении посттрансфузионной реакции или осложнения контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого они возникли, а также образцы крови реципиента (использованный для проведения

проб на совместимость и взятый после трансфузии), могут передаваться для выявления причин осложнения в организацию — изготовитель компонента крови. Все случаи посттрансфузионных реакций или осложнений регистрируются, извещение о каждой реакции и осложнении направляется в соответствии с установленным порядком.

Литература

18. Постановление Правительства РФ от 26 января 2010 г. №29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии».

21. Жибурт ЕБ, Протопопова ЕБ, Губанова МН, Каюмова ЛИ, Кузьмин НС, Танкаева ХС. Циркуляторная перегрузка — «новое» осложнение переливания крови. Трансфузиология. 2016;1775–89.

22. Афонин АН, Мороз ВВ, Карпун НА. Острое повреждение легких, ассоциированное с трансфузионной терапией. Общая реаниматология. 2009;2:70–5.

Остальные источники см. в References.

Таблица 4. Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)
Table 4. Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

| Вид реакций и осложнений <i>Type of reactions and complications</i> | Причина <i>Cause</i> | Лечебные мероприятия <i>Treatment</i> | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента <i>Mandatory and additional laboratory and instrumental tests</i> |
|--|---|--|--|
| <p>Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка <i>Transfusion-associated circulatory overload (TACO)</i></p> | <p>Недостаточность сердечной деятельности вследствие неадекватного увеличения объема циркулирующей крови <i>Heart failure due to inadequate increase in circulating blood volume</i></p> | <p>Симптоматическая терапия недостаточности кровообращения <i>Symptomatic therapy of circulatory failure</i></p> | <p>Мониторинг гемодинамики. Рентгенограмма грудной клетки (двусторонние инфильтраты, кардиомегалия) Эхокардиография (дилатация полостей сердца) Натрийуретический пептид В-типа (более 1200 пг/мл, отношение до и после переливания меньше 1) <i>Hemodynamic monitoring. Chest X-ray (bilateral infiltrates, cardiomegaly)</i> <i>Echocardiography (dilatation of the heart cavities)</i> <i>B-type natriuretic peptide (more than 1200 pg/ml, the ratio before and after transfusion is less than 1)</i></p> |
| <p>Обусловленное трансфузией острое повреждение легких <i>Transfusion-related acute lung injury (TRALI)</i></p> | <p>Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента <i>The presence of donor anti-leukocyte antibodies in the recipient's blood</i></p> | <p>Глюкокортикостероиды (преднизолон 30–60 мг или дексаметазон 4–8 мг); симптоматическая терапия отека легких <i>Glucocorticosteroids (prednisone 30–60 mg or dexamethasone, 4–8 mg); symptomatic pulmonary edema therapy</i></p> | <p>Обязательные исследования: рентгенография органов грудной клетки Дополнительные исследования сыворотки крови: - наличие антилейкоцитарных антител; - наличие антител к нейтрофилам <i>Mandatory tests: Chest X-ray</i> <i>Additional serologic tests:</i> <i>- anti-leukocyte antibodies;</i> <i>- anti-neutrophil antibodies</i></p> |
| <p>Обусловленная трансфузией одышка <i>Transfusion-associated dyspnea (TAD)</i></p> | | <p>Симптоматическая терапия <i>Symptomatic therapy</i></p> | |

Таблица 4 (продолжение). Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)
Table 4 (continuation). Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

| Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications | Причина Cause | Лечебные мероприятия Treatment | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests |
|--|--|--|---|
| Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.) <i>Allergic reactions (urticaria, anaphylactic shock, etc.)</i> | Крапивница. Наличие антител к белкам плазмы <i>Urticaria. Antibodies to donor's plasma proteins</i> | | |
| | Анафилактический шок. Первичный иммунодефицит иммуноглобулина А (IgA) у реципиента <i>Anaphylactic shock. Primary immunodeficiency: deficiency of immunoglobulin A (IgA) in recipient</i> | Противошоковая терапия <i>Antishock therapy</i> | Дополнительные исследования сыворотки крови: - выраженное уменьшение концентрации сывороточного иммуноглобулина класса А (IgA) у реципиента <i>Additional serologic tests:</i> - decrease of serum immunoglobulin A (IgA) concentration in recipient |
| Посттрансфузионная гипотензия <i>Hypotensive transfusion reaction</i> | Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина <i>Vascular response due to bradykinin release</i> | Симптоматическая терапия, а в тяжелых случаях — применение вазопрессоров <i>Symptomatic therapy, and in severe cases — vasoconstrictor therapy</i> | |
| Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция <i>Febrile (non-hemolytic) transfusion reaction (FNHTR)</i> | Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38 °С <i>Secretion of cytokines by immunocompetent cells, accompanied by an increase in the recipient's body temperature above 38 °C</i> | Антигистаминные препараты; наркотические анальгетики; глюкокортикоиды <i>Antihistamines; narcotic analgesics; glucocorticosteroids</i> | Обязательные исследования крови: бактериологическое исследование Дополнительные исследования сыворотки крови: - наличие антилейкоцитарных антител; - наличие антитромбоцитарных антител; - наличие антител к нейтрофилам <i>Mandatory blood test: blood culture</i> <i>Additional serologic tests:</i> - anti-leukocyte antibodies; - anti-neutrophil antibodies; - anti-platelet antibodies |

Таблица 4 (продолжение). Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)
Table 4 (continuation). Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

| Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications | Причина Cause | Лечебные мероприятия Treatment | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests |
|---|---|--|---|
| <p>Острый гемолиз <i>Acute hemolysis</i></p> | <p>Иммунные реакции Наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус и другая несовместимость) <i>Immune-mediated reactions</i> <i>Antibodies to donor's erythrocytes alloantigens (ABO, rhesus and other incompatibility)</i></p> | <p>Глюкокортикостероиды; форсированный диурез. Форсированный диурез проводится до купирования клинических проявлений гемолиза. Необходимо контролировать артериальное давление, центральное венозное давление, объем и цвет мочи. При отсутствии эффекта от консервативной терапии (форсированного диуреза) или анурии проводятся процедуры плазмафереза и гемодиализа <i>Glucocorticosteroids; forced diuresis till symptoms of hemolysis disappearance. Held under blood pressure, central venous pressure, volume and color of urine control.</i> <i>In case of forced diuresis ineffectiveness or anuria, plasmapheresis and hemodialysis procedures are carried out</i></p> | <p>Обязательные исследования: - определение свободного гемоглобина плазмы; - определение билирубинемии; - определение гемоглинурии; - определение гемосидеринурии.</p> <p>Дополнительные исследования: - повторное определение фенотипов донора и реципиента; - прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса); - оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента</p> <p><i>Mandatory tests:</i> <i>serological:</i> - cell-free hemoglobin detection; - bilirubin measurement; <i>urine:</i> - cell-free hemoglobin detection; - hemosiderin detection.</p> <p><i>Additional tests:</i> - donor and recipient re-phenotyping; - direct antiglobulin test (direct Coombs test); - recipient erythrocyte chimerism evaluation</p> |
| | <p>Неиммунные реакции Разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима хранения или сроков хранения ЭСК, несоблюдение правил подготовки к переливанию, смешивание с гипотоническим или гипертоническим растворами <i>Non-immune mediated reactions</i> <i>Destruction of donor erythrocytes due to RBC storage condition failure, violation of pretransfusion preparation instructions, mixing with hypotonic or hypertonic solutions</i></p> | | <p>Обязательные исследования: - определение свободного гемоглобина плазмы; - определение билирубинемии; - определение гемоглинурии; - определение гемосидеринурии</p> <p><i>Mandatory tests:</i> <i>serological:</i> - cell-free hemoglobin detection; - bilirubin measurement; <i>urine:</i> - cell-free hemoglobin detection; - hemosiderin detection</p> |

Таблица 4 (продолжение). Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)
Table 4 (continuation). Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

| Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications | Причина Cause | Лечебные мероприятия Treatment | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests |
|--|---|--|--|
| <p>Отсроченный гемолиз Delayed haemolytic reaction</p> | <p>Внутриклеточный (тканевой) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора. Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии Intracellular (tissue) hemolysis due to transfusion of alloantigenic incompatible donor's erythrocytes. Alloimmunization occurs within 24 hours up to 28 days after transfusion</p> | <p>Глюкокортикостероиды; форсированный диурез. Форсированный диурез проводится до купирования клинических проявлений гемолиза. Необходимо контролировать артериальное давление, центральное венозное давление (ЦВД), объем и цвет мочи. При отсутствии эффекта от форсированного диуреза или анурии проводятся процедуры плазмафереза и гемодиализа Glucocorticosteroids; forced diuresis till symptoms of hemolysis disappearance. Held under blood pressure, central venous pressure, volume and color of urine control. In case of forced diuresis ineffectiveness or anuria, plasmapheresis and hemodialysis procedures are carried out</p> | <p>Обязательные исследования: - определение свободного гемоглобина плазмы; - определение билирубинемии; - определение гемоглобинурии; - определение гемосидеринурии; - прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса). Дополнительные исследования: - идентификация антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью Mandatory tests: serological: - cell-free hemoglobin detection; - bilirubin measurement; urine: - cell-free hemoglobin detection; - hemosiderin detection; - direct antiglobulin test (direct Coombs test). Additional tests: - identification of anti-erythrocyte alloantibodies with new specificity</p> |
| <p>Отсроченная серологическая трансфузионная реакция Delayed serological transfusion reaction</p> | <p>Непосредственно после трансфузии отсутствуют признаки гемолиза. Через 24 часа — 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела No signs of hemolysis after the transfusion. New red blood cell alloantibodies appears in the recipient since 24 hours to 28 days after transfusion</p> | | <p>Обязательные исследования: прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) Mandatory tests: direct antiglobulin test (direct Coombs test)</p> |

Таблица 4 (продолжение). Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)
Table 4 (continuation). Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

| Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications | Причина Cause | Лечебные мероприятия Treatment | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests |
|---|--|---|---|
| <p>Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина» <i>Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD)</i></p> | <p>Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов донора в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены 1-го и 2-го класса (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг). Характеризуется кожной эритемой, диареей, гепатомегалией, поражением печени. Синдром может регистрироваться от 2 дней до 6 недель после трансфузии <i>Transfusion of donor's immunocompetent T-cells leads to their proliferation and differentiation within immunocompromised recipient, which causes damage of recipient's tissues expressing HLA-1 and 2 (skin, gastrointestinal tract, liver, spleen, bone marrow). The symptoms are: skin erythema, diarrhea, hepatomegaly, liver damage. The syndrome can be observed within 2 days up to 6 weeks after transfusion</i></p> | <p>Глюкокортикостероиды, фотоферез <i>Glucocorticosteroids, photopheresis</i></p> | <p>Обязательные исследования: - клинический анализ крови; - биохимическое исследование сыворотки (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин); - коагулограмма (фибриноген); - гистологическое исследование биоптата кожи (при наличии кожной эритемы). Дополнительные исследования: - химеризм лейкоцитов крови; - ультразвуковое исследование органов брюшной полости <i>Mandatory tests:</i> - blood count; - biochemical blood test (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin); - fibrinogen measurement; - skin biopsy in case of an eritema. <i>Additional tests:</i> - leukocyte chimerism detection (blood); - ultrasound exam of the abdominal cavity</p> |
| <p>Посттрансфузионная пурпура <i>Post transfusion purpura</i></p> | <p>Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA), через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом <i>The formation of antibodies to platelets or leukocytes (anti-HLA, anti-HPA) within 5—12 days after transfusion, manifested by severe thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome</i></p> | <p>Глюкокортикостероиды <i>Glucocorticosteroids</i></p> | <p>Обязательные исследования: - клинический анализ крови; - выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке. Дополнительные исследования: - наличие антитромбоцитарных антител (анти-HPA) в сыворотке <i>Mandatory tests:</i> - blood count; - leukocyte alloantibodies (anti-HLA) detection. <i>Additional tests:</i> - platelet antibodies (anti-HPA) detection</p> |

Таблица 4 (окончание). Реакции и осложнения, возникающие у реципиентов при переливании ЭСК (этиология, диагностика, лечение)
Table 4 (ending). Adverse reactions and complications after red blood cell transfusions (etiology, diagnosis, treatment)

| Вид реакций и осложнений Type of reactions and complications | Причина Cause | Лечебные мероприятия Treatment | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования реципиента Mandatory and additional laboratory and instrumental tests |
|---|--|--|---|
| Септический шок Septic shock | Трансфузия (переливание) инфицированного ЭСК Transfusion of bacterial contaminated RBC | Терапия антибиотиками широкого спектра действия и противошоковая терапия Broad-spectrum antibiotic therapy and anti-shock therapy | Обязательные исследования: бактериологическое исследование крови больного и ЭСК Mandatory tests: blood culture |
| Перегрузка железом — гемохроматоз Iron overload — hemochromatosis | Множественные переливания эритроцитов Multiple red blood cell transfusions | Препараты группы комплексообразующих средств (деферасирокс 15–20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием) Iron chelators (deferasirox 15–20 mg/kg) | Обязательные исследования: ферритин сыворотки более 1000 нг/мл Mandatory tests: ferritin measurement (reference: over 1000 ng/ml) |

Таблица 5. Шкала тяжести посттрансфузионных реакций и осложнений
Table 5. Severity of post-transfusion reactions and complications scale

| Категория Category | Определение Symptoms |
|----------------------------------|---|
| Категория 0 Category 0 | Реакции и осложнений нет Neither negative reactions nor complications |
| Категория 1 Category 1 | Легкой степени: температура < 38 °С, другие незначительные симптомы, без долгосрочных болезненных последствий. Возможна симптоматическая терапия Mild: temperature < 38 °C, minor symptoms, no long-term consequences. Symptomatic therapy is possible |
| Категория 2 Category 2 | Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможные долгосрочные последствия (например: аллосенсибилизация, в качестве причины рефрактерности к трансфузиям) Medium: symptoms requiring treatment, stable hemodynamic and ventilation vitals, possible long-term effects (for example: decline tolerance to blood transfusions) |
| Категория 3 Category 3 | Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели Severe (life-threatening): unstable hemodynamic and ventilation characteristics |
| Категория 4 Category 4 | Летальный исход от осложнения, выявленного в течение 24 часов после трансфузии Death from complications detected within 24 hours after transfusion |

References

- Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:17063–68.
- Reynolds JD, Hess DT, Stamler JS. The transfusion problem: role of aberrant S-nitrosylation. Transfusion. 2011;51:852–8.
- Baek JH, D'Agnillo F, Vallelian F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. J Clin Invest. 2012;122:1444–58.
- Kriebardis AG, Antonelou MH, Stamoulis KE, Economou-Petersen E, Margaritis LH, Papassideri IS. RBC-derived vesicles during storage: Ultrastructure, protein composition, oxidation, and signaling components. Transfusion. 2008;48:1943–53.
- Cardo LJ, Hmel P, Wilder D. Stored packed red blood cells contain a procoagulant phospholipid reducible by leukodepletion filters and washing. Transfus Apher Sci. 2008;38:141–7.
- Sweeney J, Koultab N, Kurtis J. Stored red blood cell supernatant facilitates thrombin generation. Transfusion. 2009;49:1569–79.

7. Silliman CC, Clay KL, Thurman GW, Johnson CA, Ambruso DR. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med.* 1994;124:684–94.
8. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther.* 2002;9:389–95.
9. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: Proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion.* 2005;45:335–395.
10. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of the fittest? — Survival of stored red blood cells after transfusion. *Cell Mol Biol.* 2004;50:197–203.
11. Zeiler T, Muller JT, Kretschmer V. Flow-cytometric determination of survival time and 24-hour recovery of transfused red blood cells. *Transfus Med Hemother.* 2003;30:14–9.
12. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Schaap NP, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion.* 2008;48:1478–85.
13. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care.* 2009;13 Suppl 5:S11.
14. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components : recommendation No. R (95) 15. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). Strasbourg. 2017. 540 p.
15. Prowse CV, de Korte D, Hess JR, van der Meer PF; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Commercially available blood storage containers. *Vox Sang.* 2014;106:1–13.
16. D'Alessandro A, Reisz JA, Culp-Hill R, Korsten H, van Bruggen R, de Korte D. Metabolic effect of alkaline additives and guanosine/gluconate in storage solutions for red blood cells. *Transfusion.* 2018;58:1992–2002.
17. Zehnder L, Schulzki T, Goede JS, Hayes J, Reinhart WH. Erythrocyte storage in hypertonic (SAGM) or isotonic (PAGGSM) conservation medium: influence on cell properties. *Vox Sang.* 2008;95:280–7.
18. Approval of technical regulations on safety of blood, its products, blood substitutes and the technical facilities used in transfusion and infusion therapy (with changes of October 12, 2010): The resolution of the Government of the Russian Federation of January 26, 2010, No. 29 (in Russian).
19. Politis C, Wiersum JC, Richardson C, Robillard P, Jorgensen J, Renaudier P et al. The international haemovigilance network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: technical issues and results. *Vox Sang.* 2016;111:409–17.
20. Buch J., Sachs UJH. Pulmonary transfusion reactions. *Transfus Med Hemother.* 2008;35:337–45.
21. Zhiburt EB, Protopopova EB, Gubanov MN, Kayumova LI, Kuzmin NS, Tankayeva HS. Transfusion-associated circulatory overload — «new» adverse effect of blood transfusion. *Transfusiology.* 2016;17:75–89 (in Russian).
22. Afonin AN, Moroz VV, Karpun NA. Acute transfusion-associated lung injury. *General Reanimatology.* 2009;2:70–5 (in Russian).

Иммуногематология переливания эритроцитсодержащих компонентов

Введение

Понятие «группа крови» используется для классификации крови на основе иммунологических отличий,

которые заключаются в присутствии или отсутствии антигенов белковой или углеводной природы на эритроцитах, тромбоцитах, в плазме. В более узком смысле слова под группой крови часто понимают совокупность антигенов на поверхности эритроцитов и естественных антител (изогемагглютининов) в плазме. Система групп крови состоит из одного и более антигенов, которые имеют одинаковую биохимическую природу и контролируются одним генетическим локусом. Каждая система групп крови наследуется независимо от других систем. Многообразие антигенов групп крови, принадлежащих к одной системе, определяется числом аллельных вариантов гена в популяции. Система АВ0 включает три аллеля 0, А и В (для простоты не рассматриваются редкие варианты). Диплоидный набор хромосом обеспечивает комбинацию из двух аллелей, что в сумме и определяет группу крови. В 1980 г. была принята терминология Международного общества по переливанию крови (International Society of Blood Transfusion — ISBT) для обозначения систем и антигенов групп крови, однако традиционные названия также продолжают использоваться. К настоящему времени определено 36 систем, включающих более 300 антигенов групп крови [1]. Потенциально многие из них способны вызвать иммунный ответ у реципиента, чьи эритроциты не содержат данных антигенов. Аллоиммунные антитела могут быть причиной посттрансфузионных реакций у больных, получивших при переливании несовместимые эритроциты; проникая через плаценту, аллоиммунные антитела матери могут привести к гемолизу эритроцитов плода и гемолитической болезни. Клиническая значимость иммунного ответа против различных антигенов неодинакова и определяется частотой встречаемости данного антигена в популяции, его иммуногенностью, титром и классом антител [2–4]. Выделены наиболее клинически значимые антигены групп крови, по которым определяют совместимость с целью избежать осложнения или сенсibilизации в результате переливания несовместимых ЭСК. Несовместимыми считаются эритроциты, против которых у реципиента уже есть антитела (что повлечет немедленную посттрансфузионную реакцию), а также эритроциты, которые могут вызвать иммунный ответ на трансфузионно опасные антигены. Рекомендуется не переливать ЭСК, которые могут вызвать иммунный ответ на наиболее клинически значимые антигены, в первую очередь у женщин с фертильным потенциалом. Первое переливание таких эритроцитов не вызовет немедленного осложнения, однако приведет к сенсibilизации или появлению аллоиммунных антител.

Антитела в сыворотке реципиента принято подразделять на естественные (или регулярные) и аллоиммунные (или нерегулярные). Регулярными являются анти-А и/или анти-В антитела, которые появляются в крови без иммунизации эритроцитами и являются

ответом на А- и В-подобные антигенные детерминанты микроорганизмов [5–7]. У всех лиц группы 0 и А в сыворотке присутствуют анти-В антитела; у всех лиц группы 0 и В в сыворотке присутствуют анти-А антитела. АВ0-совместимость эритроцитов является первым важнейшим условием безопасной трансфузии. Аллоиммунные антитела могут быть следствием несовместимой трансфузии, трансплантации аллогенного костного мозга или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, беременности, другого контакта с групповыми антигенами. Наиболее опасны аллоиммунные антитела класса IgG, так называемые неполные антитела. Самым иммуногенным является антиген D системы резус. Около 15% европейского населения отрицательны по этому антигену и имеют очень высокий шанс выработать анти-D антитела в ответ на введение D-положительных эритроцитов [8]. Поэтому совместимость крови реципиента и донора по антигену D является обязательной. Помимо антигенов А, В и D к клинически значимым относят антигены с, Е, С, е системы резус и антиген K1 системы Kell (антиген Kell), антитела к которым могут вызывать как посттрансфузионные осложнения, так и гемолитическую болезнь новорожденных [9]. Наиболее опасными не-анти-D антителами, вызывающими гемолитическую болезнь новорожденных, являются анти-Kell и анти-с антитела. В связи с этим определенным категориям реципиентов, в том числе девочкам и женщинам репродуктивного возраста, не переливают эритроциты, которые могут привести к иммунизации против клинически значимых антигенов систем резус и Kell.

У больных, которым регулярно проводятся трансфузии эритроцитов, встречаются антитела к антигенам систем Кидд, MNSs, Левис, Даффи и др. Присутствие аллоиммунных антител в крови реципиента затрудняет подбор совместимых эритроцитов и заставляет принимать меры для выявления и идентификации аллоиммунных антител, а также проводить серологическую оценку совместимости крови реципиента и донора [10].

Предтрансфузионное тестирование крови реципиента включает в себя следующее:

- 1) определение группы крови по системе АВ0;
- 2) определение резус-принадлежности по наличию или отсутствию антигена D;
- 3) определение Kell-принадлежности (по наличию или отсутствию антигена K1);
- 4) фенотипирование эритроцитов, т. е. определение антигенов эритроцитов С, с, Е, е у девочек и женщин репродуктивного возраста, у больных, которым показаны повторные трансфузии, у больных с аллоиммунными антителами или несовместимыми трансфузиями в анамнезе;
- 5) скрининг на антиэритроцитарные антитела;
- 6) установление специфичности антител, если они обнаружены;
- 7) индивидуальный подбор ЭСК с проведением пробы на индивидуальную совместимость между сывороткой/плазмой реципиента и эритроцитами донора.

Алгоритм исследования крови реципиентов Группа крови АВ0

Определение проводят перекрестным способом с применением реагентов анти-А, анти-В для исследования антигенов эритроцитов и стандартных эритроцитов А₁ и В для выявления регулярных анти-А и анти-В антител. Реагент анти-АВ при определении группы крови АВ0 на плоскости можно использовать для дополнительного контроля активности и специфичности реакции с реагентами анти-А и анти-В. Тест-эритроциты группы 0 используют для исключения неспецифической реакции сыворотки. Тестирование проводят в реакции агглютинации на плоскости, в пробирках, в гелевых картах, автоматических анализаторах в соответствии с инструкциями к реагентам и оборудованию. Группу крови АВ0 устанавливают в соответствии с табл. 6. Причиной расхождений прямого и обратного тестов могут быть экстраагглютинины анти-А₁ у лиц с антигеном А₂ — разновидностью антигена А. Все коммерческие анти-А реагенты одинаково реагируют

Таблица 6. Определение группы крови АВ0 перекрестным методом
Table 6. ABO blood typing by cross-matching

| Реакция эритроцитов с реагентами анти-А и анти-В <i>Interaction of erythrocytes with anti-A and anti-B monoclonal antibodies</i> | | Реакция сыворотки крови с тест-эритроцитами <i>Interaction of serum with standard erythrocytes</i> | | Группа крови <i>Blood type</i> |
|---|-------------------------|---|---|-----------------------------------|
| Анти-А <i>Anti-A</i> | Анти-В <i>Anti-B</i> | А1 | В | |
| - | - | + | + | 0 |
| + | - | - | + | А |
| - | + | + | - | В |
| + | + | - | - | АВ |

с А₁ и А₂ антигенами. Подтвердить присутствие антигена А₂ можно с помощью дополнительного теста с реагентом анти-А₁: реакция должна быть отрицательной или очень слабой (с некоторыми образцами А₂).

В случае выявления у реципиента антигена А₂ и экстраагглютининов анти-А₁ переливают эритроциты, не содержащие антиген А₁:

- больному с группой крови А₂ — эритроциты группы 0,
- больному с группой крови А₂В — эритроциты группы 0 или В.

Резус-принадлежность

Резус-принадлежность определяют с помощью реагентов анти-D на основе IgM антител, т. е. в прямой агглютинации. Выявление слабых вариантов антигена D у реципиентов не проводят. Исключение составляют беременные женщины, когда решается вопрос о целесообразности введения антирезус-иммуноглобулина, а также случаи расхождения в результатах, полученных в разных медицинских учреждениях.

Если реагент анти-D IgM дает слабую положительную агглютинацию с эритроцитами реципиента, рекомендуется провести тестирование с реагентом анти-СЕ. Положительный результат указывает, что на эритроцитах присутствует нормальный, но слабо выраженный антиген D. Такого реципиента считают D-положительным и переливают ему D-положительные ЭСК. Если реакция с реагентом анти-СЕ отрицательная, то следует переливать RhD-отрицательные ЭСК.

Фенотип эритроцитов

Антигены С, с, Е, е, а также антиген К определяют в реакции агглютинации на плоскости, в пробирках, в гелевых картах, автоматических анализаторах в соответствии с инструкциями к реагентам и оборудованию. Подбор по фенотипу не требует полной идентичности. Следует соблюдать следующее правило: совместимые по фенотипу эритроциты донора не должны иметь антигенов, которых нет на эритроцитах реципиента. Реципиенту, гомозиготному по данному антигену, можно переливать только гомозиготные по данному антигену эритроциты; реципиенту, гетерозиготному по данному антигену, можно переливать любые эритроциты (табл. 7).

Скрининг на наличие аллоиммунных антител

Тест проводят для выявления клинически значимых антител в сыворотке/плазме реципиента с использованием панели стандартных тест-эритроцитов. Чтобы обнаружить такие антитела, образец плазмы или сыворотки больного инкубируют с тест-эритроцитами, на которых представлены основные клинически значимые антигены, после чего выявляют фиксированные на тест-эритроцитах неполные антитела с помощью

Таблица 7. Совместимость фенотипов по антигенам системы резус
Table 7. Compatibility of erythrocyte types with Rhesus antigens

| Фенотип реципиента <i>Recipient blood type</i> | | Совместимый фенотип донора <i>Suitable blood type of the donor</i> |
|---|--|---|
| CC | Гомозиготный <i>Homozygous</i> | CC |
| cc | Гомозиготный <i>Homozygous</i> | cc |
| Cc | Гетерозиготный <i>Heterozygous</i> | CC, Cc, cc |
| EE | Гомозиготный <i>Homozygous</i> | EE |
| ee | Гомозиготный <i>Homozygous</i> | ee |
| Ee | Гетерозиготный <i>Heterozygous</i> | EE, Ee, ee |

антиглобулинового реагента. Панель стандартных эритроцитов должна состоять не менее чем из трех образцов эритроцитов группы 0, на которых антигены системы резус представлены в гомозиготном состоянии, что увеличивает чувствительность выявления соответствующих антител: ccDEEK-, CCDeeK-, ccd-deeK+. Эритроциты в панели должны быть типированы по системам Даффи, Кидд, MNS, по возможности содержать в фенотипе антигены Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S, s в гомозиготном состоянии. Не допускается пулирование тест-эритроцитов. Наиболее чувствительным методом исследования является антиглобулиновый тест. Скрининг обычно занимает от 30 до 60 минут.

Определение специфичности (идентификация) аллоиммунных антител

В случае выявления у больного аллоиммунных антител должна быть определена их специфичность (идентификация антител) для того, чтобы подобрать донорские эритроциты, не несущие соответствующий антиген.

Для идентификации антител используют расширенную панель эритроцитов группы 0. Панель стандартных эритроцитов сопровождается паспортом с описанием антигенных фенотипов эритроцитов и состоит из такого сочетания фенотипов, которое позволяет определить специфичность аллоиммунных антител. Идентификация антитела может включать в себя дополнительные стадии, предназначенные для определения оптимальной температуры реактивности антитела и определения аутологичной реактивности антитела. Фенотипирование крови больного помогает идентификации антител, так как позволяет оценить, какие антитела можно ожидать, а какие исключить у данного больного.

Проба на индивидуальную совместимость

Проба на индивидуальную совместимость — это реакция между сывороткой/плазмой реципиента и эритроцитами выбранного донора. Проба должна показать, во-первых, совместимость по системе АВ0, во-вторых, отсутствие в сыворотке больного аллоиммунных антител, направленных против эритроцитов донора.

Проба на АВ0-совместимость обязательно проводится перед трансфузией независимо от полноты лабораторного серологического исследования. В зависимости от результатов скрининга антител, проба на индивидуальную совместимость может включать или не включать этап выявления неполных антител.

Если у реципиента при скрининге не обнаружены аллоиммунные антитела и в анамнезе нет данных о несовместимых трансфузиях и выявленных в прошлом аллоиммунных антителах, то проба на индивидуальную совместимость может быть ограничена подтверждением АВ0-совместимости, т. е. проведена в один этап.

Во всех других случаях проводится проба на индивидуальную совместимость в два этапа с выявлением неполных аллоиммунных антител.

Наиболее чувствительным является непрямой антиглобулиновый тест, включающий этап инкубации при 37 °С. Двухэтапная проба на индивидуальную совместимость — это лабораторное исследование.

Агглютинация на любом этапе проведения пробы свидетельствует о несовместимости и означает, что данный ЭСК не может быть перелит данному реципиенту. Проба на индивидуальную совместимость не дает информации о специфичности иммунных антител в сыворотке больного. Специфичность антител можно определить с помощью панели стандартных типированных эритроцитов в отдельном исследовании.

Проба на совместимость служит для предотвращения немедленной посттрансфузионной реакции, так как выявляет уже присутствующие у реципиента антитела, и не может предотвратить переливания несовместимых ЭСК, если к ним нет антител у реципиента (например, трансфузии D-положительных эритроцитов D-отрицательному неиммунизированному реципиенту).

Рекомендации

Для переливания необходимо использовать совместимый, желателен идентичный по группе АВ0, ЭСК в соответствии с табл. 8.

При невозможности определить группу АВ0 следует переливать ЭСК группы 0.

Реципиентам с экстраагглютинидами анти- A_1 следует переливать ЭСК, не содержащие антиген A_1 :

- больному с группой крови A_2 — ЭСК группы 0,
- больному с группой крови A_2B — ЭСК группы 0 или В.

Таблица 8. АВ0-совместимость

Table 8. АВ0 blood type compatibility of recipient and donor

| АВ0-фенотип реципиента <i>ABO blood type of the recipient</i> | АВ0-фенотип ЭСК (в порядке предпочтительности) <i>Compatible blood type of donor's products (in order of preference)</i> |
|--|--|
| 0 | A, 0 |
| A | B, 0 |
| B | AB, A, B, 0 |
| AB | 0 |

D-положительным реципиентам возможно, в случае отсутствия D-положительных ЭСК, переливать D-отрицательные ЭСК; D-отрицательным реципиентам рекомендовано переливать D-отрицательные ЭСК.

Kell-отрицательным реципиентам переливают Kell-отрицательные ЭСК; Kell-положительным реципиентам переливают Kell-положительные или Kell-отрицательные ЭСК.

Девочкам и женщинам репродуктивного возраста; больным, которым показаны повторные трансфузии; больным с аллоиммунными антителами или несовместимыми трансфузиями в анамнезе рекомендуется осуществлять фенотипирование по антигенам С, с, Е, е, выполнять трансфузии ЭСК, совместимых по антигенам С, с, Е, е. По показаниям проводится тестирование на другие группы крови.

В сыворотке реципиента необходимо провести поиск аллоиммунных антител с использованием панели стандартных типированных эритроцитов (не менее 3 фенотипов) с применением непрямого антиглобулинового теста или теста с равной чувствительностью.

При обнаружении аллоиммунных антител необходимо провести их идентификацию. Больному с антителами можно переливать только ЭСК без соответствующего антигена.

Для больного, у которого когда-либо были обнаружены аллоиммунные антитела, должен быть подобран ЭСК без соответствующего антигена даже в тех случаях, когда титр антител снизился или не детектируется на момент переливания.

Должны быть выполнены тесты на совместимость сыворотки/плазмы реципиента и выбранного ЭСК. Используемые методы должны выявлять АВ0-несовместимость и клинически значимые аллоиммунные антитела (лучше использовать антиглобулиновый тест или тесты с аналогичной чувствительностью).

Непосредственно перед трансфузией необходимо провести подтверждающее определение АВ0-принадлежности крови реципиента и донора, пробу на АВ0-совместимость, биологическую пробу.

References

1. <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 10th ed. Blackwell Science. 1997. p. 115–212.
3. Daniels G, Poole J, de Silva M, Callaghan T, MacLennan S, Smith N. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfus Med*. 2002;12:287–95.
4. Hoeltge GA, Domen RE, Rybicki LA, Schaffer PA. Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:42–5.
5. Wiener AS. Origin of naturally occurring hemagglutinins and hemolysins; a review. *J Immunol*. 1951;66:287–95.
6. Springer GF, Horton RE. Blood group isoantibody stimulation in man by feeding blood group-active bacteria. *J Clin Invest*. 1969;48:1280–91.
7. Arthur CM, Sullivan HC, Germer-Smidt C, Ahmed-Kamili N, Bennett A, Patel SR et al. Microbial exposure regulates the development of anti-blood group antibodies. *Blood*. 2016;128:20.
8. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev*. 1988;2:129–50.
9. Dajak S, Culic S, Stefanovic V, Lukacevic J. Relationship between previous maternal transfusions and haemolytic disease of the foetus and newborn mediated by non-RhD antibodies. *Blood Transfus*. 2013;11:528–32.
10. Hendrickson JE, Tormey CA. Red blood cell antibodies in hematology/oncology patients: interpretation of immunohematologic tests and clinical significance of detected antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:635–51.

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов в акушерстве

Острая анемия в акушерстве

При трансфузиях ЭСК в акушерстве следует придерживаться строгих показаний для переливания ЭСК, учитывать особенности иммуногематологического статуса беременных, соблюдать регламентированные правила заготовки и предтрансфузионной подготовки компонентов донорской крови. В практике акушерства применяются основные принципы менеджмента крови [1–4].

Основными показаниями для переливания ЭСК в акушерстве являются: острая постгеморрагическая анемия (кровопотеря при беременности, в родах, кесаревом сечении, в послеродовом периоде); тяжелая форма железодефицитных анемий при подготовке к самопроизвольным родам или оперативному родоразрешению; выраженная анемия, обусловленная интоксикацией на фоне гнойно-септических осложнений; апластическая анемия у беременных [5–8].

Острая анемия развивается у акушерских больных вследствие кровотечения при беременности, в родах, в послеродовом периоде. Лечение акушерского кровотечения проводится усилиями мультидисциплинарной бригады (*уровень доказательности I, степень на-*

дежности рекомендации C). Кровотечения, при которых требуются переливания ЭСК, развиваются во время беременности и в родах при предлежании плаценты и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, разрыве матки, а также в послеродовом периоде при гипотонии или атонии матки, задержке в полости матки части последа, разрывах мягких тканей родовых путей, при врожденных и приобретенных нарушениях системы гемостаза. Для решения вопроса о переливании ЭСК необходимо оценить объем кровопотери одним из объективных методов, состояние больной, данные лабораторного обследования [9–12].

Объем кровопотери:

- физиологическая кровопотеря — до 10% объема циркулирующей крови (ОЦК) или до 500 мл во время родов и до 1000 мл во время операции кесарева сечения;
- патологическая кровопотеря — от 10 до 30% ОЦК, более 500 мл во время родов и более 1000 мл во время операции кесарева сечения;
- массивная кровопотеря — превышающая 30% ОЦК.

Выраженность клинических проявлений кровопотери зависит от степени дефицита общего ОЦК и скорости кровопотери. Диагностика, остановка кровотечения и трансфузионная терапия выполняются одновременно с контролем состояния больной.

С целью своевременной коррекции транспорта кислорода при массивной кровопотере в акушерстве в качестве одного из показаний для применения «протокола массивной трансфузии» и незамедлительного переливания ЭСК рекомендовано рассматривать шоковый индекс Алговера $\geq 1,4$ [13, 14].

С целью снижения рисков при переливании ЭСК для лечения острой анемии у акушерских больных рекомендуется рестриктивная трансфузионная стратегия (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации A*). Сравнение либеральной стратегии переливания ЭСК (целевая концентрация гемоглобина 90–100 г/л) с рестриктивной стратегией (целевая концентрация гемоглобина 70–80 г/л) не выявило значимой разницы в исходах у больных. Таким образом, рекомендуемую целевую концентрацию гемоглобина 70–80 г/л следует использовать как руководство при переливании эритроцитов (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*) [4, 15, 16].

Показания к назначению эритроцитсодержащих компонентов в акушерстве

Целевая концентрация гемоглобина 70 г/л, гематокрит 25%, эритроциты менее $2 \times 10^{12}/л$ и наличие симптомов декомпенсации анемии (гипоксии): снижение артериального давления (АД) до 90/60 мм рт. ст. и ниже, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 100 в минуту и более, частоты дыхательных движений (ЧДД) больше 24 в минуту в покое [2, 17].

В качестве дополнительных критериев рекомендуется рассматривать электрокардиографические пока-

затели (экстрасистолия, сглаженность зубцов Т или отрицательные зубцы Т, депрессия сегмента ST) и показатели транспорта кислорода (низкое насыщение гемоглобина венозной крови кислородом) [18—21].

Трансфузию ЭСК у акушерских больных необходимо рассматривать в индивидуальном порядке, так как организм беременной имеет особенности и трансфузии сопряжены с высоким риском посттрансфузионных осложнений. При назначении ЭСК в акушерстве возможна иммуносенсибилизация беременных, которая сопровождается гиперпродукцией различных антител к клеткам крови: эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, что может проявляться гемолитической болезнью плода, тромбоцитопенией, наличием антилейкоцитарных антител у женщины. Эти факторы повышают риск развития посттрансфузионных осложнений и неэффективность применения донорских компонентов крови у акушерских больных [22, 23].

Предтрансфузионная подготовка эритроцитсодержащих компонентов для беременных

Предтрансфузионная подготовка ЭСК проводится с учетом сопутствующих заболеваний и патологий, а также трансфузионного анамнеза женщины [1, 4, 15, 24].

1. Обязательна лейкоредукция ЭСК.
2. Отмытые эритроциты применяют для беременных с отягощенным аллергологическим или трансфузиологическим анамнезом.
3. При острой массивной кровопотере предпочтительно использовать ЭСК со сроком хранения не более 14 суток со дня заготовки.

Техника трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у акушерских больных

1. Трансфузию ЭСК следует проводить только через микроагрегатный фильтр с размером пор 40 мкм.
2. Непосредственно после трансфузии ЭСК необходимо оценить показатели состояния больной: клинические данные, пульс, АД, ЧДД, цвет мочи. После переливания ЭСК во время беременности — оценить показатели жизнедеятельности плода методом кардиотокографии.
3. На следующие сутки проводят контроль эффективности трансфузионной терапии: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.
4. При кровотечениях во время оперативного родоразрешения использование интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов позволяет минимизировать или даже исключить трансфузии донорских ЭСК (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B*) [1, 25].

Основные понятия и рекомендации при лечении анемии во время беременности

Анемия — снижение концентрации гемоглобина менее 110 г/л (1-й триместр), менее 105 г/л (2—3-й триместры), менее 100 г/л (послеродовый период).

Степени тяжести анемии: 90—110 г/л — легкая, 70—90 г/л — средняя, ниже 70 г/л — тяжелая.

При наступлении беременности необходим контроль лабораторных данных не реже 1 раза в триместр.

Режим питания во время беременности — полноценная диета, содержащая мясные продукты [26, 27].

Диагностика послеродовой анемии

Анемия развивается у 29% беременных в третьем триместре, однако послеродовое кровотечение является основным фактором развития тяжелой послеродовой анемии [3, 28]. Клинически значимой послеродовой анемией считают снижение концентрации гемоглобина менее 100 г/л. Обычно такие значения являются следствием кровопотери в родах свыше нормы или присутствовавшей до родов железодефицитной анемии [29—31]. Решение о контроле концентрации гемоглобина после родов следует принимать с учетом объема кровопотери и клинического состояния родильницы (выраженность анемического синдрома) [32—36].

Терапевтические подходы при анемии у беременных зависят от срока беременности и степени тяжести анемии (табл. 9). При анемии легкой и средней степени тяжести назначаются препараты железа — пероральные или парентеральные формы, эритропоэтин в сочетании с парентеральным введением препаратов железа [37—39]. Значение концентрации гемоглобина, при котором показано переливание ЭСК, составляет 70 г/л, однако необходимость трансфузии зависит от выраженности клинических симптомов анемии. Выраженная слабость, головокружение, обмороки, тахикардия в покое являются показаниями для трансфузии ЭСК [40—44].

После нормализации концентрации гемоглобина терапия препаратами железа у беременных и родильниц должна продолжаться не менее 3 месяцев [38, 39, 45—50].

Литература

1. Приказ № 183н от 2 апреля 2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов» МЗ РФ.
46. Коноводова ЕН, Серов ВН, Бурлев ВА, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Протопопова ТА и др. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Акушерство и гинекология. 2012;4/2:3—9.

Остальные источники см. в References.

References

1. The order No. 183n "On validation of regulations of clinical use of donor blood and (or) its components" of the Ministry of Health of Russia (in Russian).
2. Guidelines for the administration of blood products. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd. Royal College of Nursing, Australia. 2nd edition. December 2011. 104 p.
3. Prevention and management of postpartum haemorrhage. RCOG Green-top Guideline, 2007. No. 52.

Таблица 9. Рекомендации по терапии анемии при беременности и в послеродовом периоде
Table 9. Guidelines for the treatment of anemia during pregnancy and the postpartum period

| Срок беременности <i>Gestational age</i> | Лечение <i>Treatment</i> | Уровень доказательности и степень надежности рекомендаций <i>Level of evidence, grade of recommendation</i> |
|--|---|--|
| 1-й триместр <i>1st trimester</i> | Анемия, железодефицит — пероральный препарат железа , 200 мг/сут. Парентеральные препараты железа противопоказаны <i>Anemia, iron deficiency — oral iron supplement, 200 mg/day. Parenteral iron supplements are contraindicated</i> | |
| | Анемия (концентрация гемоглобина 90—105 г/л): пероральный препарат железа , 100 мг/сут; если повышение концентрации гемоглобина менее 10% от исходного значения за 2 недели — переход на внутривенный препарат железа при сроке беременности более 14 недель <i>Anemia (hemoglobin 90–105 g/L): oral iron supplement, 100 mg/day; if hemoglobin concentration raise less than 10% in 2 weeks — switch to intravenous iron supplements if gestation more than 14 weeks</i> | IIB |
| 2-й триместр <i>2nd trimester</i> | Концентрация гемоглобина < 80 г/л: препарат железа внутривенно в дозе 20 мг/кг (не более 1500 мг), однократно либо два введения с интервалом в неделю до достижения концентрации гемоглобина > 105 г/л <i>Hemoglobin concentration < 80 g/L: intravenous iron supplements with 20 mg/kg (no more than 1500 mg) once or twice in week until hemoglobin concentration raise up to > 105 g/L</i> | IIB |
| 3-й триместр <i>3rd trimester</i> | Парентеральный препарат железа (расчет по массе тела) <i>Parenteral oral supplement (calculation by body weight)</i> | IB |
| Послеродовый период <i>Postpartum period</i> | Концентрация гемоглобина 95—110 г/л: пероральный препарат железа, 200 мг/сут <i>Hemoglobin concentration 95–110 g/L: oral iron supplement in dosage 200 mg/day</i> | IB |
| | Концентрация гемоглобина 85—95 г/л: препарат железа парентерально в дозе 200—500 мг/сут до достижения концентрации гемоглобина > 100 г/л, далее переход на терапию пероральным препаратом железа <i>Hemoglobin concentration 85–95 g/L: iron supplement I. V., 200–500 mg, till hemoglobin concentration raise up to 100 g/L and more, then switch to per os therapy</i> | IIC |
| | Концентрация гемоглобина < 80 г/л: эритропоэтин + препарат железа парентерально <i>Hemoglobin concentration < 80 g/L: erythropoietin + I. V. iron supplement</i> | IC |
| | Концентрация гемоглобина < 70 г/л и/или выраженные клинические проявления анемического синдрома — трансфузия ЭСК, далее терапия эритропоэтином + препарат железа парентерально <i>Hemoglobin concentration < 70 g/L and/or anemic syndrome manifestation — RCCs transfusion, then erythropoietin therapy + I. V. iron supplement</i> | IC |

4. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122:241–75.

5. Wise A, Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:281–7.

6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-CGWAVE0663>

7. Kotze A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T et al. British Committee for Standards in Haematology guidelines on the identification and management of pre-operative anaemia. *Br J Haematol*. 2015;171:322–31. doi: 10.1111/bjh.13623

8. Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA). Available at: <http://www.nataonline.com>

9. Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212: 272–80.

10. National Blood Authority Australia PBM Guidelines. Available at: <http://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>

11. Munnoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017; 72: 233–47.

12. Arnold DL, Williams MA, Miller RS, Qiu C, Sorensen TK. Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruption

- placentae – a retrospective case-control study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35: 446–52.
13. Intraoperative cell salvage education workbook. Edition 1. December 2008.
 14. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:332–95.
 15. Villar J, Valladarius E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroll O, Velazco A et al. WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet.* 2006;367:1819–29.
 16. McDonnell NJ, Kennedy D, Long LJ, Gallagher-Swann MC, Paech MJ. The development and implementation of an obstetric cell salvage service. *Anaesth Intensive Care.* 2010; 38: 492–9.
 17. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, Brohi K, Clark R, Collis R et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives. *Anaesthesia.* 2016; 71: 743–7.
 18. Engelbrecht S, Wood EM, Cole-Sinclair MF. Clinical transfusion practice update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. *Med J Aust.* 2013;199:397–401.
 19. Nigam A, Prakash A, Saxena P. Blood transfusion in obstetrics. *Kathmandu Univ Med J.* 2013;11:355–9.
 20. Prick BW, Steegers EA, Jansen AJ, Hop WC, Essink-Bot ML, Peters NC et al. Well being of obstetric patients on minimal blood transfusions (WOMB trial). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;16:83.
 21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline. Blood Transfusion in Obstetrics. 2015.
 22. Milman N. Prepartum anemia: Prevention and treatment. *Ann Hematol.* 2008;87:949–59.
 23. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J.* 2005;5:579–83.
 24. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol.* 2006;135:634–41.
 25. National Clinical Guideline Centre (UK). Blood Transfusion. National Institute for Health and Care Excellence (UK). London. 2015.
 26. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr.* 2008;138:2534–6.
 27. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:773–81.
 28. You WB, Zahn CM. Postpartum haemorrhage: abnormally adherent placenta, uterine inversion, and puerperal haematomas. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:184–97.
 29. Baptista Gonzalez HA, Vidal Gonzalez VM; Mexican College of Obstetrics and Gynecology Specialists. Clinical practice guidelines. Transfusional support and treatment in women with obstetric haemorrhage. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77:S87–S128.
 30. Girard T, Moril M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:267–74.
 31. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119:215–6.
 32. Kacmar RM, Mhyre JM, Scavone BM, Fuller AJ, Toledo P. The use of postpartum hemorrhage protocols in United States academic obstetric anesthesia units. *Anesth Analg.* 2014;119:906–10.
 33. Lalonde A. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:108–18.
 34. Nebout S, Merbai N, Faitot V, Keita H. Management of major postpartum hemorrhage. *Presse Med.* 2013;43:111–117.
 35. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization. 2012.
 36. Breymann C, Honegger C, Hosli I, Surbek D, Breymann Ch. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:1229–34.
 37. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med.* 2012;40:397–402.
 38. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane library,* 2011. CD003094. pub3.
 39. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739–56.
 40. WHO iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. WHO/NHD/01.3, World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2001.
 41. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444–54.
 42. Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2011;14:625–34.
 43. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156:588–600.
 44. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:257S–64S.
 45. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutrition.* 2005;135:850–5.
 46. Konovodova EN, Serov VN, Burle VA, Tyutyunnik VL, Kan NE, Sukhich GT. Diagnosis, prophylaxis and treatment of iron-deficiency states in pregnant women and puerperas. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;4/2:3–9 (in Russian).
 47. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med.* 2012;40:469–74.
 48. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:51–60.
 49. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:431–7.
 50. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110:267–78.

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

Введение

В неонатологии следует выделить особые условия проведения трансфузий донорских ЭСК, придерживаться строгих показаний учитывать особенности иммуногематологического статуса новорожденного, соблюдать необходимые правила заготовки и предтрансфузионной подготовки компонентов донорской крови.

Виды трансфузий эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

1. Большие трансфузии (объем трансфузии более 25 мл/кг):

- заменное переливание крови;
- частичное заменное переливание крови.

2. Малые трансфузии (вводимый объем менее 25 мл/кг) применяются для коррекции анемии у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела, постгеморрагической и гемолитической анемии новорожденных и в качестве периоперационного ведения новорожденных с хирургической патологией некардиологического профиля.

Большие трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

Заменное переливание крови (двойной заменяемый объем крови) у новорожденных

Основным показанием для проведения заменного переливания крови является выраженная гипербилирубинемия. Концентрация непрямого билирубина зависит от постнатального возраста и влияния таких факторов риска, как гемолитическая болезнь новорожденного, дефицит глюкозо-6-фосфатазы, недоношенность, сепсис, ацидоз и гипоальбуминемия [1]. Объем для проведения заменного переливания крови составляет 160–200 мл/кг в зависимости от гестационного возраста [2].

Рекомендация 1. Для заменного переливания крови предпочтительнее использовать двойной объем (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C) [2].

При применении заменного переливания крови двойным объемом происходит обмен до 80–90% эритроцитов и снижение сывороточной концентрации билирубина на 50% по сравнению с предтрансфузионными показателями [3]. Побочными явлениями при заменном переливании крови являются: тромбоцитопения, метаболические нарушения (гипокальциемия, гипергликемия или гипогликемия, гипернатриемия, гиперкалиемия) и тромбоз пупочной вены, который в свою очередь может приводить к некротизирующему энтероколиту [4]. После заменного переливания крови

необходимо контролировать концентрацию тромбоцитов из-за возможного эффекта «вымывания».

Рекомендация 2. При проведении заменного переливания крови рекомендуется назначение глюконата кальция (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B) [5].

Частичное заменное переливание крови

Рекомендация 3. Частичное заменное переливание крови применяют при тяжелой врожденной анемии, ассоциированной с застойной сердечной недостаточностью (отечная форма гемолитической болезни новорожденного, хроническая фетоплацентарная или фетофетальная постгеморрагическая анемия) в случае необходимости коррекции анемии без увеличения объема крови [5].

Для частичного заменного переливания крови используют ЭСК с гематокритом около 0,70. Необходимое количество крови рассчитывается по формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{Hct_{\text{желаемый}} - Hct_{\text{большого}}}{Hct_{\text{ЭСК}} - Hct_{\text{большого}}} \times \text{Объем крови новорожденного.}$$

Объем крови доношенного новорожденного составляет 80 мл/кг, недоношенного — 100 мл/кг.

Рекомендация 4. Частичное заменное переливание крови применяют при полицитемии с целью гемодилюции. Показания: центральный гематокрит > 0,65 при наличии таких клинических симптомов, как тахипноэ, гемодинамические нарушения, олигурия, неврологические нарушения (гипотония, тремор, судороги). При центральном гематокрите > 0,70 частичное заменное переливание крови проводится независимо от наличия клинических проявлений. Целью проводимого частичного обменного переливания крови является снижение гематокрита до 0,50 [5]. В качестве объемозамещающего раствора следует использовать кристаллоидные растворы. Альбумин и свежезамороженная плазма не рекомендуются в качестве корректирующего раствора (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации A) [6].

Расчет объема трансфузии проводится по формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{Hct_{\text{большого}} - Hct_{\text{желаемый}}}{Hct_{\text{желаемый}}} \times \text{Объем крови новорожденного.}$$

Желаемый гематокрит равен 0,50.

Малые трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

Коррекция анемии недоношенных

Критерии проведения трансфузий ЭСК для недоношенных новорожденных базируются на мнениях экспертов, относящихся к 4-му уровню доказательности. Однако имеются рандомизированные исследования, в

которых сравнивали рестриктивную и либеральную тактики трансфузии у недоношенных новорожденных [7–12], в которых не выявили значимой разницы между обеими тактиками при анализе длительности искусственной вентиляции легких, концентрации гемоглобина на момент выписки, частоты бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита, перивентрикулярной лейкомаляции, длительности госпитализации и летальности. В 2 из 3 исследований отмечена достоверная разница в положительном эффекте при меньшем количестве трансфузий и в количестве доноров для приготовления компонентов крови на одного ребенка в пользу рестриктивной тактики. В настоящее время остаются вопросы влияния обеих тактик на отдаленные неврологические исходы [7–12]. Учитывая, что нет единого протокола проведения трансфузий ЭСК у новорожденных, большинство лечебно-профилактических учреждений работают по локальным протоколам. В Европейском протоколе по ведению недоношенных с респираторным дистресс-синдромом [13] предложены рестриктивные показатели гемоглобина для трансфузии [10] (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C) (табл. 10). Рекомендованные показатели не могут применяться при крупных хирургических вмешательствах, сепсисе, шоке, кровотечении или при симптомах, присущих анемии (тахикардия, тахипноэ) [5].

Рекомендация 5. При проведении трансфузий ЭСК у недоношенных новорожденных рекомендует-

ся придерживаться рестриктивной тактики (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B) (табл. 10) [3, 5, 14–16].

Рекомендация 6. Объем вводимого ЭСК составляет 10–20 мл/кг. Трансфузия в объеме 15 мл/кг в основном рекомендуется у новорожденных без кровотечений, длительность трансфузии не более 4 часов (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C) [3].

Особую группу составляют новорожденные с тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями (пороки сердца, бронхолегочная дисплазия и т. п.) и дети, которым проводят ЭКМО.

Рекомендация 7. У новорожденных с тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями (пороки сердца, бронхолегочная дисплазия и т. п.) и у детей, которым проводят ЭКМО, рекомендуется поддерживать гематокрит 40%, концентрацию гемоглобина не ниже 120 г/л (уровень доказательности IB, степень надежности рекомендации A) [5, 17–20].

Однако результаты исследования [21], проведенного на 10 новорожденных с бронхолегочной дисплазией, ставят под сомнение представленный уровень доказательности. В исследовании Sawyer et al. [22], в которое были включены 72 новорожденных, которым проводили ЭКМО, выполняли трансфузии эритроцитной массы при гематокрите 40 или 35%. Авторы не выявили значимых различий в выживаемости, длительности ЭКМО, в частоте осложнений между группами больных, на основании чего сделали вывод о том, что для

Таблица 10. Пороговые концентрации гемоглобина (г/л) для трансфузий ЭСК у недоношенных [5, 13]

Table 10. Hemoglobin concentrations thresholds for RBC transfusion in preterm babies [5, 13]

| Возраст (дней) Age (days) | Тип взятия крови Type of sample | Новорожденные, получающие респираторную поддержку* | Новорожденные без респираторной поддержки |
|------------------------------|------------------------------------|--|--|
| | | Неонаты, получающие респираторную поддержку* | Неонаты, не получающие респираторную поддержку |
| | | Гемоглобин, г/л (гематокрит, %) Hemoglobin, g/l (hematocrit, %) | Гемоглобин, г/л (гематокрит, %) Hemoglobin, g/l (hematocrit, %) |
| 1–7 | Капиллярный Skin prick | ≤ 115 (35) | ≤ 100 (30) |
| | Центральный Central | ≤ 104 | ≤ 90 |
| 8–14 | Капиллярный Skin prick | ≤ 100 (30) | ≤ 85 (25) |
| | Центральный Central | ≤ 90 | ≤ 77 |
| ≥ 15 | Капиллярный Skin prick | ≤ 85 (25) | ≤ 75 (23) |
| | Центральный Central | ≤ 77 | ≤ 68 |

* Включает все виды респираторной поддержки, масочную или диффузную подачу кислорода.

* All types of respiratory support (by mask or diffuse oxygen supply) included.

переливания ЭСК у данной категории новорожденных можно использовать более низкие показатели гематокрита. При более низком гематокрите использовали меньшее количество трансфузий ЭСК.

Национальным институтом здоровья детей проводится исследование «Трансфузии у недоношенных» [23] с целью определения показателей для трансфузии ЭСК у недоношенных новорожденных. В исследование включено 1824 недоношенных новорожденных с массой тела менее 1000 г со сроком гестации от 22 до 29 недель. Рандомизация новорожденных проводится по высоким и низким показателям гемоглобина при трансфузиях ЭСК с учетом возраста больных и респираторной поддержки. Другое мультицентровое исследование «Влияние показателей трансфузии на нейрокогнитивные исходы у недоношенных с экстремально низкой массой тела» проводится в Германии. Запланировано включение 920 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, проводится их рандомизация на либеральный и рестриктивный протоколы трансфузий ЭСК [24].

Коррекция постгеморрагической и гемолитической анемии в первые сутки жизни

Основными причинами развития анемии в первые сутки жизни являются геморрагический синдром и гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Постгеморрагическая анемия развивается вследствие фетоплацентарной трансфузии, отслойки плаценты, кровотечения из пуповины, легочного, желудочного и внутримозгового кровотечения (внутрижелудочкового, субарахноидального, субдурального). Малые трансфузии ЭСК могут потребоваться для лечения анемии, обусловленной гемолитической болезнью новорожденного по АВ0-системе, резус-конфликтом с концентрацией билирубина в сыворотке, не требующей заменного переливания крови. По данным Британских протоколов, одобренных Национальным сравнительным аудитом [18, 25, 26], показанием к трансфузии ЭСК в первые 24 часа жизни является концентрация гемоглобина 120 г/л.

Рекомендация 8. В случаях тяжелой анемии при концентрации гемоглобина менее 80 г/л в сочетании с гиповолемическим шоком и потерей 20% и более ОЦК объем трансфузии может превышать 20 мл/кг и расчет вводимого ЭСК проводится по формуле (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*):

$$\text{Объем крови (мл)} = \frac{Hct_{\text{целевой}} - Hct_{\text{больного}}}{Hct_{\text{ЭСК}}} \times \text{Объем крови новорожденного.}$$

Объем крови новорожденного: 80 мл/кг — у доношенных детей, 100 мл/кг — у недоношенных детей, целевой гематокрит составляет 0,35. Для экстренной коррекции гиповолемии может быть введено 20 мл/кг 0,9% раствора натрия хлорида до трансфузии ЭСК [5].

Коррекция анемии у новорожденных детей с хирургической патологией некардиологического профиля

Показания для трансфузии ЭСК в периоперационном периоде с целью коррекции анемии в неонатальной хирургической практике основаны на анализе лабораторных и клинических данных больного, а также прогнозе интраоперационной кровопотери, зависящей от нозологии порока. Пороговые концентрации гемоглобина и величина гематокрита для решения вопроса о трансфузии ЭСК будут несколько выше средних значений для здоровых новорожденных [5, 27]. Рандомизированных клинических исследований, посвященных поиску идеальных тестов и критериев для принятия решения о необходимости трансфузии ЭСК данной категории новорожденных, не существует, все показания основаны на мнениях экспертов (табл. 11) [18, 20, 28—30]. Изучается возможность использования аутологичной пуповинной крови для лечения анемии у новорожденных хирургического профиля. В клинических исследованиях доказано, что трансфузия аутологичных эритроцитов из пуповинной крови новорожденным детям в периоперационном периоде является безопасной и эффективной альтернативой переливания донорских ЭСК [31—35].

Методика трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у новорожденных

1. Определить концентрацию гемоглобина и гематокрита до начала трансфузии ЭСК [36].
2. Если объем переливаемого ЭСК составляет более 10 мл/кг, детям с экстремально низкой массой тела его необходимо переливать в 2 приема с интервалом 4 часа.
3. Скорость трансфузии: 2—5 мл/кг/ч (в среднем 3 мл/кг/ч) под контролем частоты дыхания, гемодинамических показателей.
4. Для трансфузии ЭСК следует использовать отдельный венозный доступ, поскольку сочетание с основной инфузионной терапией (например, растворами глюкозы) может приводить к гемолизу.
5. Трансфузия ЭСК проводится только через микроагрегатный фильтр с диаметром пор 40 мкм [18].
6. На время трансфузии ЭСК установить мочевой катетер и сохранять его в течение 2 часов после проведения трансфузии.
7. При появлении признаков гемолиза (макрогематурия, артериальная гипотензия, повышение температуры тела) необходимо прекратить трансфузию ЭСК.
8. Прекратить проведение трансфузии ЭСК при проявлении индивидуальной непереносимости в виде местных реакций (гипертермия, гиперемия кожных покровов, развитие цианоза, появление сыпи на кожных покровах), несмотря на отрицательные биологические пробы до начала трансфузии.
9. Через 4 ч после завершения трансфузии ЭСК определить гематокрит.

Таблица 11. Показания к трансфузиям ЭСК в периоперационном периоде новорожденным детям с пороками развития [35]
Table 11. Guidelines of red blood cell transfusions in perioperative period for neonates with malformations [35]

| Лабораторные показатели <i>Laboratory values</i> | | Клиническая ситуация и состояние новорожденного ребенка в периоперационном периоде <i>Clinical event and status of the newborn infant in the perioperative period</i> |
|---|---------------------------------|---|
| Концентрация гемоглобина, г/л <i>Hemoglobin concentration, g/l</i> | Гематокрит <i>Hematocrit</i> | |
| < 130 | < 0,45 | Потеря 10% ОЦК за 1 неделю с нарушенной доставкой кислорода в ткани: острые кровотечения, респираторные нарушения или болезни легких <i>Tissue oxygen delivery impairment due to loss up to 10% of the circulating blood volume within 1 week caused by acute blood loss, respiratory disorders or pulmonary diseases</i> |
| < 120 | < 0,35 | Спонтанное дыхание с ингаляцией кислорода > 35% в кислородную палатку или кувез Режим ИВЛ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через назальные канюли и/или ИВЛ в режиме перемежающейся принудительной вентиляции со средним давлением в дыхательных путях 6–8 см вод. ст. Первые 24 часа жизни перед плановой операцией Срочное оперативное вмешательство в течение первых суток жизни Послеоперационный период на 1-й неделе жизни <i>Spontaneous breathing with oxygen insufflation > 35% into an oxygen tent or incubator</i> <i>The ventilation mode with continuous positive airway pressure through the nasal cannulas and/or intermittent mandatory pressure mechanical ventilation with an average airway pressure 6–8 cm H₂O</i> <i>The first 24 hours of life before a planned operation</i> <i>Urgent surgery in the first day of life</i> <i>The postoperative period at the 1st week of life</i> |
| < 110 | < 0,30 | Экстренное оперативное вмешательство в течение первых суток жизни Плановое оперативное вмешательство на 1-й неделе жизни Послеоперационный период на ИВЛ на 2-й неделе жизни <i>Emergency surgery in the first day of life</i> <i>Elective surgery at the 1st week of life</i> <i>Postoperative period on the mechanical lung ventilation at the 2nd week of life</i> |
| < 100 | < 0,30 | Стабильный доношенный или недоношенный новорожденный ребенок в послеоперационном периоде с наличием по крайней мере одного из следующих состояний: – зависимость от ингаляции кислорода, тахипноэ (ЧД > 80 уд/мин более суток), усиленная работа дыхания, усиление респираторной поддержки или невозможность снижения респираторной поддержки; – апноэ (более чем 6 эпизодов за 12 ч или 2 эпизода за 24 ч, требующих масочной ИВЛ на фоне приема метилксантина); – тахикардия (устойчивая ЧСС > 180 уд/мин в течение 24 ч); – низкая прибавка в массе тела (< 10 г в сутки в течение 4 дней при получении 100 ккал/кг в день), снижение аппетита, активности или другие знаки/симптомы, связанные со снижением оксигенации, вялость, сонливость <i>A stable, full-term or premature neonate during a postoperative period with one or more following conditions:</i> <i>– dependence on oxygen, tachypnea (RR > 80 per minute for more than one day), labored breathing, sustainable respiratory support, inability of respiratory support reduction;</i> <i>– apnea (more than 6 episodes in 12 hours or 2 episodes in 24 hours, necessity of face mask mechanical ventilation during methylxanthine administration);</i> <i>– tachycardia (stable heart rate > 180 beats per minute for 24 hours);</i> <i>– low weight gain (< 10 g per day for 4 days while getting over 100 kcal/kg per day), appetite and/or activity loss or other signs and symptoms associated with reduced oxygenation, lethargy, drowsiness</i> |

10. Клинический анализ крови, общий анализ мочи не раньше чем через 4 часа после проведения трансфузии ЭСК [18, 25].

Иммуногематологическое обследование новорожденных перед переливанием эритроцитсодержащих компонентов

При выборе ЭСК для новорожденного учитываются антигены эритроцитов по системе АВ0, резус-принадлежность, антигены Келл (для девочек, больных, которым показаны повторные трансфузии); при наличии у больных аллоиммунных антител дополнительно учитываются антигены С, с, Сw, Е, е и в особых случаях Кидд, MNSS, Левис, Даффи, Лютеран и др. Кроме того, при выборе ЭСК для новорожденного учитываются особенности иммуногематологического статуса матери: групповая принадлежность по системе АВ0, резус-принадлежность, антигены Келл, наличие или отсутствие аллоиммунных антител; проводится определение специфичности антигена эритроцитов матери, вызвавшего аллоиммунизацию новорожденного. Соблюдение в неонатологии вышеперечисленных условий для безопасной трансфузии позволит избежать гемолитических осложнений при переливании ЭСК [37–43].

Основные требования к подбору эритроцитсодержащих компонентов в неонатологии

Рекомендуется исследовать образцы крови и новорожденного и матери.

Образец крови матери исследуется:

- на антигены системы АВ0, резус-принадлежность, антигены Kell;
- наличие аллоиммунных антител.

Образец крови новорожденного исследуется:

- на антигены системы АВ0, резус-принадлежность, антигены Kell, антигены С, с, Сw, Е, е. Исследование проводится только на эритроцитах;
- с эритроцитами новорожденного проводят прямую пробу Кумбса.

Подбор ЭСК осуществляется на основании группы крови по системе АВ0 с учетом подгрупп по антигену А, резус-принадлежности, антигенам С, с, Сw, Е, е и Kell, с учетом аллоиммунных антител, присутствующих в сыворотке матери [37, 38, 41–43].

При иммуносенсибилизации новорожденного подбор донорских эритроцитов проводится на основании группы крови по системе АВ0 с учетом подгрупп по антигену А, резус-принадлежности, антигенам С, с, Сw, Е, е и Kell эритроцитов ребенка и матери, антигена эритроцитов матери, ставшего причиной аллоиммунизации новорожденного и с учетом аллоиммунных антител, присутствующих в сыворотке матери [39, 41, 43].

Таблица 12. Подбор ЭСК по антигенам системы АВ0 у новорожденных

Table 12. Choice of AB0 group of red blood cell component to administer to a neonate

| АВ0 группа крови ребенка AB0 blood group of the neonate | Мать 0 Mother 0 | Мать А Mother A | Мать В Mother B | Мать АВ Mother AB |
|--|---|--------------------|--------------------|----------------------|
| | Рекомендуемая группа ЭСК Recommended AB0 group of blood cell component | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| A | A, 0 | A, 0 | A, 0 | A, 0 |
| B | B, 0 | B, 0 | B, 0 | B, 0 |
| AB | AB, 0 | AB, A, 0 | AB, B, 0 | AB, A, B, 0 |

Трансфузии ЭСК новорожденному проводятся на основании индивидуального подбора с использованием непрямой пробы Кумбса или иного теста с аналогичной чувствительностью [39, 42, 43].

При АВ0-сенсбилизации новорожденного следует подбирать ЭСК группы 0, соответствующие фенотипу ребенка по трансфузионно опасным антигенам эритроцитов [41].

При аллоиммунизации новорожденного к антигену D следует подбирать совместимые по АВ0, С, D, E отрицательные ЭСК [37, 38, 41–43]. В случаях фенотипов С+с–D–E–e+ и С–с+D–E+e– в обязательном порядке подбирают D-отрицательные ЭСК с использованием непрямой антиглобулинового теста.

При выявлении подгрупп по антигенам А или В системы АВ0 трансфузию рекомендовано проводить ЭСК группы 0, совместимыми с фенотипом по основным клинически значимым антигенам ребенка и матери.

При больших объемах трансфузий ЭСК у новорожденного следует использовать ЭСК группы 0, совместимые по антигенам С, с, Сw, Е, е и Kell и совмещенные с сывороткой ребенка и матери [36, 38, 39, 42].

При жизнеугрожающих состояниях можно использовать ЭСК, совместимые по антигенам АВ0 (табл. 12), D и Kell без проведения пробы на индивидуальную совместимость, если у матери не были обнаружены аллоиммунные антитела. В случае аллоиммунизации матери проведение пробы на индивидуальную совместимость с использованием непрямой пробы Кумбса необходимо.

Не рекомендуется переливать ЭСК, полученные от родителей новорожденного. Отец является нежелательным донором эритроцитов, мать — плазмы и тромбоцитов в связи возможной иммуносенсибилизацией к эритроцитам отца и имеющимся в плазме матери антителам [36, 39, 41].

Требования к эритроцитсодержащим компонентам в неонатологии и предтрансфузионная подготовка

1. Соблюдать принцип «один донор — один реципиент», при возможности ЭСК от одного донора делить на мини-дозы (аликвоты) для одного новорожденного. В связи с этим можно использовать ЭСК в течение всего срока годности с условием предтрансфузионного отмывания компонента (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B*).
2. Обязательно проводить лейкоредукцию ЭСК (*уровень доказательности IIb, степень надежности рекомендации B*).
3. Для уменьшения риска передачи ЦМВ выбирать для новорожденных ЦМВ-отрицательных доноров.
4. Для профилактики метаболических осложнений, перегрузки калием, почечной недостаточности, нарушений микроциркуляции, а также с целью удаления консервирующих растворов из ЭСК проводить отмывание ЭСК в 0,9% растворе натрия хлорида. Имеются данные о снижении летальности у новорожденных, получавших отмытые донорские эритроциты [44].
5. ЭСК для неонатологии необходимо концентрировать до показателей гематокрита 70—80% для профилактики волемиических перегрузок и эффективной коррекции анемии у новорожденных.
6. ЭСК следует подогреть непосредственно перед трансфузией до 30—34 °С.
7. Срок годности ЭСК при больших трансфузиях у новорожденных должен составлять полных 5 суток, при малых трансфузиях — 14 суток от дня заготовки. При дефиците компонентов допустимо использовать ЭСК в течение всего срока годности с обязательным их отмыванием. Не выявлено существенных различий в частоте развития посттрансфузионных осложнений у новорожденных, получавших ЭСК сроком до 7 суток и отмытые эритроциты в конце срока хранения ЭСК [28, 45].
8. Рекомендуются облучение ЭСК. Лейкоредукция не исключает полностью риска развития РТПХ у новорожденных с синдромом Ди Джорджа, первичными и вторичными иммунодефицитами, наличием ВИЧ и солидными опухолями [43, 45]. Рекомендуется гамма-облучение или рентгеновское облучение ЭСК в дозе 25 Гр, направленное на инактивацию Т-лимфоцитов (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B*). Негативным последствием облучения является высвобождение интерлейкинов и калия. ЭСК для новорожденных после облучения отмывают. Срок использования компонента составляет 24 часа.

Осложнения при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов в неонатологии

До 75% осложнений при трансфузиях ЭСК в неонатологии приходится на иммуноопосредованный тип. Основной причиной является неправильный подбор ЭСК в

связи с неточной оценкой иммуногематологического статуса новорожденного с последующим развитием гемолитических осложнений. Наиболее частыми осложнениями являются аллергические и пирогенные реакции, связанные с индивидуальной непереносимостью чужеродного белка, дефицитом иммуноглобулина А, реакцией на консервирующие и ресуспендирующие растворы в ЭСК. АВ0-совместимые эритроциты от взрослого донора, перелитые новорожденному, имеющему материнские анти-А или анти-В антитела, могут быть гемолизированы, даже если предтрансфузионная проба Кумбса была отрицательна. Это связано с более выраженной экспрессией АВ0-антигенов на эритроцитах взрослых.

Неиммунные осложнения составляют в среднем 16% и являются следствием физиологической чувствительности новорожденных к метаболическим нарушениям, дефицита кальция, чувствительности к волемическим нагрузкам. К неиммунным осложнениям также относят трансфузионно-ассоциированный некротизирующий энтероколит [46—48], перегрузку железом при многократных трансфузиях [49]. Причинами неэффективности трансфузий, помимо посттрансфузионных реакций и осложнений, могут быть низкий гематокрит ЭСК, неправильный расчет необходимого объема трансфузии, кровотечение. Соблюдение правил трансфузий ЭСК снижает риск развития посттрансфузионных осложнений у новорожденных и повышает эффективность применения ЭСК.

Литература

30. Жетишев РА, Шабалов НП, Иванов ДО, Мызникова ИВ, Петренко ЮВ. Анемии новорожденных: диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации (проект). Детская медицина Северо-Запада. 2014;5:4—16.
 34. Рагимов АА. Аутодонорство и аутогемотрансфузии. GEOTAP-Медиа. Москва. 2011.
 35. Титков КВ. Аутоотрансфузия эритроцитов пуповинной крови детям с врожденными пороками развития при раннем хирургическом вмешательстве. Анестезиология и реаниматология. 2014;59:38—43.
 36. Приказ Министерства здравоохранения России от 02.04.2013 N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
 37. Быстрых ОА, Федорова ТА, Стрельникова ЕВ. Современные принципы безопасности переливания эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Анестезиология и реаниматология. 2013;6:57—9.
 40. Жибурт ЕБ, Попова ВИ, Иванова ИВ, Рейзман ПВ. Скрининг анти-эритроцитарных антител и другие практические вопросы иммуносерологии. Трансфузиология. 2004;5:72—9.
 41. Минеева НВ. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб. 2004. 188 стр.
- Остальные источники см. в References.

References

1. AAP subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297—316.

2. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T. et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016;175:784–828.
3. Thayyil S, Milligan DW. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Database System Rev.* 2006;18:CD004592.
4. Smits-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonatology.* 2013;103:141–7.
5. Girelli G, Antoncicchi S, Casadei AM, Del Vecchio A, Isernia P, Motta M et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus.* 2015;13:484–97. doi: 10.2450/2015.0113-15
6. De Waal KA, Baerts W, Offringa M. Systematic review of the optimal fluid for dilutional exchange transfusion in neonatal polycythaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F7–F10.
7. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115:1685e91.
8. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;149:301e7.
9. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol.* 2009;50:110e6.
10. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;11:CD000512.
11. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* 2012;158:370–85.
12. Ibrahim M, Ho SK, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:122–30.
13. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2016 update. *Neonatology.* 2017;111:107–25. doi: 10.1159/000448985
14. Whyte RK, Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Health.* 2014;19:213–22.
15. Ohls RK. Red blood cell transfusions in the newborn infants. *Paediatr Child Health.* 2014;19:213–7.
16. Mimica AF, dos Santos AM, da Cunha DH, Guinsburg R, Bordin JO, Chiba A et al. A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants. *Vox Sang.* 2008;95:106–1. doi: 10.1111/j.1423-0410.2008.01072.x
17. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, Koenig JM, Simmons MA, Noble NA et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatology.* 1989;9:246–53.
18. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004;124:433–53.
19. Widness JA. Treatment and prevention of neonatal anemia. *Neoreviews.* 2008;9:526–33.
20. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev.* 2010;24:221e5.
21. Alverson DC, Isken VH, Cohen RS. Effect of booster blood transfusions on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics.* 1988;113:722–6.
22. Sawyer AA, Wise L, Ghosh S, Bhatia J, Stansfield BK. Comparison of transfusion thresholds during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Transfusion.* 2017;57:2115–20.
23. Kirpalani H. The Transfusion of Premature trial (TOP): Does a liberal red blood cell transfusion strategy improve neurologically-intact survival of extremely-low-birth-weight infants as compared to a restrictive strategy? <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01702805>
24. ETTNO Investigators. The ‘Effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcome of extremely low birth-weight infants (ETTNO)’ study: background, aims, and study protocol. *Neonatology.* 2012;101:301–5.
25. National comparative audit of blood transfusion. National comparative audit of the use of red cells in neonates and children 2010. http://hospital.blood.co.uk/library/pdf/NCA_red_cells_neonates_children.pdf.
26. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol.* 2013; 160:421–33.
27. Brusseau R, McCann M. Anaesthesia for urgent and emergency surgery. *Early Hum Dev.* 2010;86:703–14.
28. Lindern J, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol.* 2014;7:195–202.
29. Hematology, immunology and infectious disease: neonatology questions and controversies. Eds R. Ohls, M. C. Yoder. Elsevier. 2008. 294 p.
30. Zhetishev RA, Shabalov NP, Ivanov DO, Myznikova IV, Petrenko YuV. Neonatal anemia, diagnosis, prevention, treatment. Clinical practice guidelines (draft). *North-West Pediatric Medicine.* 2014;5:4–16 (in Russian).
31. Hosono S. Autologous cord blood transfusion in an infant with a huge sacrococcygeal teratoma. *J Perinat Med.* 2004;32:187–9.
32. Imura K. The usefulness of cord blood harvesting autotransfusion in surgical neonates with prenatal diagnosis of congenital anomalies. *J Pediatr Surg.* 2001;36:851–4.
33. Taguchi T. The efficacy of autologous cord-blood transfusions in neonatal surgical patients. *J Ped Surg.* 2003;38:604–7.
34. Ragimov AA. Autodonation and autohemotransfusions. Geotar-Media. Moscow. 2011 (in Russian).
35. Titkov KV. Autotransfusion of cord blood erythrocytes in newborns with malformation requiring early surgical intervention. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2014;59:38–43 (in Russian).
36. The order No. 183n “On validation of regulations of clinical use of donor blood and(or) its components” of the Ministry of Health of Russia. (in Russian)
37. Bystrykh OA, Feodorova TA, Strelnikova EV. Recent principles of erythrocytes-containing donor blood components transfusion. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2013;6:57–9 (in Russian).
38. Daniels G, Bromilow I. Essential guide to blood groups. John Wiley & Sons, Ltd. 2014.

39. Bennardello F, Coluzzi S, Curciarello G, Todros T, Villa S. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus.* 2015;13:109–34.
40. Zhiburt EB, Popova VI, Ivanova IV, Reyzman PV. Screening of anti-erythrocytes auto-antibodies and the other practical questions of immunoserology. *Transfusiology.* 2004;5:72–9 (in Russian).
41. Mineeva NV. Human blood groups. *Basics of immunohematology.* Saint Petersburg. 2004. 188 p (in Russian).
42. Edward CC, Wong MD. Blood banking/immunohematology special relevance to pediatric patients. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:1541–68. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.005.
43. Neonatal transfusion guidance. AABB. Bethesda. 2012.
44. Keir AK, Wilkinson D, Andersen C, Stark MJ. Washed versus unwashed red blood cells for transfusion for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;19:CD011484.
45. Hauck- Dlimi B, Braun T, Eckstein R, Strobel J, Zimmermann R. Influence of early irradiation on in vitro red blood cell (RBC) storage variables of leucoreduced RBCs in additive solution SAG-M. *Vox Sang.* 2016;110:362–8.
46. Patel RM, Christensen RD, Maheshwari A. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2018;27:47–51.
47. Amin SC, Remon JJ, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:85–9.
48. Faraday C, Hamad S, Jones KD, Sim K, Cherian S, James A et al. Characteristics and incidence of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in the UK. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;1:1–6.
49. Trevino-Baez JD, Briones-Lara E, Alamillo-Velazquez J, Martinez-Moreno MI. Multiple red blood cell transfusions and iron overload in very low birthweight infants. *Vox Sang.* 2017;112:453–8.

Переливание эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

Определение острой кровопотери

Существует множество определений острой массивной кровопотери, большинство из которых основаны на клинико-количественных параллелях, что определяет ограниченность их практической значимости:

- темп кровопотери более 150 мл/мин в течение 10 мин и более [1];
- потеря ОЦК за 24 ч;
- кровотечение, требующее трансфузии 4 доз ЭСК за 1 ч;
- потеря 1–1,5 ОЦК за 24 ч [2];
- потеря 50% ОЦК за 3 ч [3];
- жизнеугрожающее кровотечение, требующее массивных трансфузий [4];
- кровопотеря не менее 30% первоначального ОЦК в течение 10–12 часов [5, 6];
- кровопотеря вне операционной или одномоментная 30% ОЦК; в условиях операционной или постепенная — 60–70% ОЦК [7].

Общим недостатком классификаций острой массивной кровопотери является неучитываемый факт

существенного отличия кровопотери вне стационара (боевая травма, дорожное происшествие и пр.) от кровопотери на операционном столе. Ведущими клиническими детерминантами, определяющими тяжесть кровопотери, являются: объем кровопотери в абсолютном и, особенно, в относительном (в % от ОЦК) выражении; скорость кровотока; исходный уровень волемии и глобулярного объема; наличие или отсутствие текущего замещения по ходу кровопотери.

Одномоментной называется кровопотеря, случившаяся на месте происшествия в результате тяжелой травмы с ранением крупных сосудов, при непредвиденном осложнении кардиохирургической операции и т. д. Постепенная кровопотеря происходит на протяжении длительного, продолжающегося зачастую 6–9 и более часов и, как правило, очень травматичного оперативного вмешательства.

При острой массивной кровопотере конечная цель — обеспечить нормальную величину системной доставки кислорода, а нормализация гемодинамики — лишь одно из необходимых для этого условий. Доставка кислорода тканям зависит от кровотока и содержания кислорода в артериальной крови. **Абсолютный приоритет при острой массивной кровопотере должен быть отдан скорейшему восстановлению объема сосудистой жидкости, восстановлению венозного возврата и сердечного выброса**, т. к. в случае острой кровопотери больной погибает от гиповолемии и синдрома малого выброса (гиповолемический шок), а не от анемии. В то же время содержание кислорода в крови определяется концентрацией гемоглобина, следовательно, при критично низкой концентрации гемоглобина неизбежно развивается тканевая гипоксия.

Эритроциты являются не только переносчиками кислорода, но и оказывают влияние на систему гемостаза [8–10]. Эритроциты усиливают ответ активированных тромбоцитов за счет донации аденозиндифосфата, необходимого для трансформации тромбоцитов в активную форму, активируют тромбоцитарную циклооксигеназу и увеличивают образование тромбосана A_2 . Реологический эффект маргинации тромбоцитов, эритроцитов поддерживает генерацию тромбина [11]. При повышении количества эритроцитов в кровеносном русле наблюдается «вытеснение» тромбоцитов к стенке сосуда: в частности, устранение анемии может семикратно увеличить концентрацию тромбоцитов в пристеночном слое, создав необходимые условия для прекращения кровотока из поврежденной сосудистой стенки [9]. Кроме того, скопление эритроцитов в пристеночном сосудистом слое способствует пристеночному скоплению и тромбоцитов [10–12]. Участие эритроцитов в генерации тромбина обеспечивает поступление материала для растущего тромба [10, 11].

Показания к переливанию эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

Оптимальная величина концентрации гемоглобина или гематокрита, требуемая для гемостаза при массивной кровопотере, неясна. Специфическое влияние гематокрита на коагуляцию остается неизученным [13]. При резком уменьшении гематокрита может отмечаться удлинение времени кровотечения и его укорочение после трансфузии [14]. Этот эффект может быть объяснен наличием эластазы на поверхности мембраны эритроцитов, которая активирует фактор свертывания X, триггируя тем самым процесс свертывания. Однако умеренная редукция гематокрита не приводит к увеличению объема кровопотери [14] и не отражается на параметрах тромбоэластографии [15].

Краеугольными вопросами терапии массивной кровопотери являются: а) при какой концентрации гемоглобина начинать трансфузию ЭСК; б) какой целевой концентрации гемоглобина следует придерживаться.

При кровотечении исходно низкая концентрация гемоглобина (величина гематокрита) должна рассматриваться как индикатор объема кровопотери (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*) [16]. Однако в начале кровотечения концентрация гемоглобина (гематокрит) не отражает выраженности кровопотери, поскольку компенсаторного перемещения жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло (дильюции) еще не происходит. Таким образом, нормальные исходные значения концентрации гемоглобина / величины гематокрита могут маскировать кровотечение, что делает необходимым повторные исследования концентрации гемоглобина (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*) [16, 17].

Ретроспективное исследование 524 больных с травмами показало низкую чувствительность начальной концентрации гемоглобина и величины гематокрита при кровотечениях, требовавших хирургического вмешательства [18]. Изменения концентрации гемоглобина / гематокрита в динамике более точно отражают кровопотерю [16, 17]. При обследовании 60 больных с пенетрирующей травмой было показано, что нормальная величина гематокрита при поступлении не отражала тяжести повреждения [19]. Средние изменения гематокрита в первые 15 минут от момента поступления и в период от 15 до 30 минут значимо не различались у больных с тяжелыми повреждениями ($n = 21$) и без серьезных повреждений ($n = 39$). В то же время снижение гематокрита на 6,5% и более через 15 и 30 мин с высокой специфичностью (0,93–1,0), но низкой чувствительностью (0,13–0,16) отражало тяжесть повреждения [19]. Zehtabchi et al. [20] предложили расширить «временное окно» измерений гематокрита до 4 ч после поступления. Все больные с травмой, которым потребовались трансфузии ЭСК в течение первых 4 ч, были исключены из исследования. У оставшихся 494 больных снижение гематокрита более чем на 10% спустя 4 ч после поступления с высокой специфичностью (0,92–0,96), но низкой чувствительностью (0,09–0,27) ассоциировалось с тяжелой травмой. Снижение гематокрита при повторных измерениях свидетельствует о продолжающемся кровотечении.

Потеря 15% ОЦК у больного без исходной анемии не требует переливания ЭСК (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*) [21]. Кровопотеря, составляющая 15–30% ОЦК, приводит к компенсаторной тахикардии, при этом переливание ЭСК больным показано только при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмоно-

Таблица 13. Показания к переливанию ЭСК в зависимости от тяжести кровопотери [21]

Table 13. Indications for red blood cell transfusions depending on the blood loss [21]

| Степень кровопотери Class of hemorrhage | Объем кровопотери Blood loss volume | | Трансфузия ЭСК The need for RCCs transfusion | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation |
|--|--|------------|---|--|
| | % | мл* mL* | | |
| Легкая Mild | < 15 | < 750 | Нет необходимости, если исходно нет анемии Not necessary, unless pre-existing anemia | IIC |
| Средней тяжести Medium | 15–30 | 750–500 | Нет необходимости, если исходно нет анемии и/или сердечно-сосудистых заболеваний Not necessary, unless pre-existing anemia and/or cardiopulmonary diseases | IIC |
| Тяжелая Severe | 30–40 | 1500–2000 | Может быть необходима Probably necessary | IIC |
| Крайняя степень тяжести Urgent | > 40 | > 2000 | Необходима Necessary | IIC |

* Для лиц с массой тела 70 кг.

* In an adult weighing 70 kg.

логических заболеваниях (табл. 13) (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

При кровопотере, составляющей 30–40% ОЦК, трансфузия ЭСК может потребоваться исходно здоровым лицам, даже в случае возмещения объема кровопотери другими инфузионными средами (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*). Кровопотеря более 40% ОЦК представляет угрозу для жизни (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Существуют две конкурирующие стратегии переливания ЭСК при острой массивной кровопотере — рестриктивная (порог концентрации гемоглобина для переливания ЭСК 70–90 г/л) и либеральная (порог ≥ 90 г/л) [16]. При хорошей переносимости острой анемии (концентрация гемоглобина < 50 г/л) здоровыми добровольцами [22] больные с кровотечением могут хуже переносить анемию в силу нарушения у них компенсаторных механизмов. Исследования у больных, перенесших оперативные вмешательства и находившихся в отделениях интенсивной терапии, показали сравнимую эффективность терапии с целевой концентрацией гемоглобина 70–80 и 90–110 г/л [23–25]. В рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых оценивали порог концентрации гемоглобина для трансфузий у больных в критических состояниях (желудочно-кишечные кровотечения после кардиохирургических вмешательств и др.), установлено, что рестриктивная стратегия столь же безопасна, как и либеральная [26–28]. Однако в эти исследования не включались больные с массивными кровотечениями, не проводились рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы сравнивали рестриктивную и либеральную стратегию переливания ЭСК при массивной кровопотере у больных с травмой.

При сравнении рестриктивной и либеральной стратегий переливания ЭСК у 203 больных с травмой (Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) [26]) рестриктивная стратегия (триггер — концентрация гемоглобина < 70 г/л) приводила к меньшему количеству трансфузий ЭСК, чем либеральная (триггер — концентрация гемоглобина < 100 г/л), однако при этом не было значимых различий в частоте полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений. В ряде исследований, напротив, установлено, что переливание ЭСК больным с травмой ассоциируется с более высокой смертностью [29, 30], инфекционными осложнениями [31], острым повреждением легких [30, 32], почечной недостаточностью [29, 33, 34].

У отдельных категорий больных (перенесших черепно-мозговую травму, субарахноидальное кровоизлияние, кардиохирургические вмешательства; страдающих хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца; у пожилых) с повышенной чувствительностью даже к умеренной анемии триггер переливания ЭСК отличается от такового в

общей популяции, что указано в соответствующих разделах настоящих рекомендаций [35].

Учитывая потенциальные побочные эффекты трансфузии аллогенных ЭСК, повышать концентрацию гемоглобина более чем до 90 г/л у больных, не входящих в упомянутые выше категории риска, не следует [36]. У больных с активным кровотечением следует поддерживать концентрацию гемоглобина в рамках 70–90 г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

Алгоритмы переливания эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

Рекомендуется формула 1:1:1, обозначающая должное долевое количество соответственно эритроцитов, свежзамороженной плазмы (СЗП) и тромбоцитов при проведении трансфузии, т. е. на каждую перелитую дозу ЭСК необходимо переливать дозу СЗП и концентрата тромбоцитов. В результате ретроспективных и проспективных исследований, проведенных преимущественно у раненых в условиях военных действий, показано, что раннее применение СЗП в комбинации с ЭСК в соотношении между 1:2 и 1:1 снижало 30-дневную летальность [37–41]. В то же время ряд авторов считает оптимальным соотношение эритроцитов и СЗП 1:2, 1:3 [38, 42–44].

Следует выделить группу больных, у которых наилучшие результаты течения операционного и в особенности послеоперационного периодов в случае острой массивной кровопотери достигнуты при трансфузии ЭСК в объеме не менее 40% от кровопотери. Подобные рекомендации актуальны в случае высокого темпа кровотечения (1–3 л/ч) с сопутствующими нарушениями в системе гемостаза и отсутствия времени для развития компенсаторных реакций.

При проведении массивных трансфузий и отсутствии необходимого количества одногруппного ЭСК по жизненным показаниям возможно переливать иногруппный ЭСК в объеме не более 500 мл. ЭСК 0(I) резус-отрицательный по витальным показаниям может быть перелит реципиенту с любой группой крови. Резус-отрицательный ЭСК A(II) и B(III) по витальным показаниям может быть перелит реципиенту с AB(IV)-группой независимо от его резус-принадлежности.

Рекомендации по переливанию эритроцитсодержащих компонентов при острой массивной кровопотере

Показаниями к переливанию ЭСК являются следующие ситуации.

Рекомендация 1. Кровопотеря, составляющая 15–30% ОЦК, при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или легочных заболеваний (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Рекомендация 2. Кровопотеря, составляющая 30—40% и более, даже у исходно здоровых лиц.

Рекомендация 3. Триггером для начала трансфузии ЭСК является концентрация гемоглобина крови 70 г/л и ниже, кроме отдельных категорий больных (больные с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, кардиохирургические больные, больные с хронической дыхательной недостаточностью, пожилые больные, больные с ишемической болезнью сердца) (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Рекомендация 4. У больных с активным кровотечением следует поддерживать концентрацию гемоглобина в рамках 70—90 г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

Рекомендация 5. У больных с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических больных, пожилых больных триггером для начала трансфузий ЭСК является концентрация гемоглобина крови 100 г/л.

Рекомендация 6. Рекомендуется формула 1:1:1, обозначающая должное долевое количество соответственно ЭСК, СЗП и тромбоцитов.

Литература

5. Горбашко АИ. Диагностика и лечение кровопотери: руководство для врачей. Медицина. Ленинград. 1982.
 6. Вагнер ЕА, Тавровский ВМ. Трансфузионная терапия при острой кровопотере. Медицина. Москва. 1977.
 - 7 Мазурок ВА. Очевидные и спорные вопросы восполнения острой массивной кровопотери. Хирургическая практика. 2013;4:11—19.
- Остальные источники см. в References.

References

1. Stainsby D, MacLennan S., Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. Br J Anaesth. 2000;85:487—91.
2. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Groupe d'Interet en Hemostase Perioperatoire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anaesth. 2004;51:293—310. doi: 10.1007/BF03018233
3. Hayter MA, Pavenski K, Baker J. Massive transfusion in the trauma patient: continuing professional development. Can J Anaesth. 2012;59:1130—45. doi: 10.1007/s12630-012-9795-4
4. National Blood Authority. Patient blood management guidelines: module 1 — critical bleeding/massive transfusion. NBA. Canberra, Australia. 2011.
5. Gorbashko AI. Diagnosis and treatment of the blood loss: Manual. Medicine. Leningrad. 1982 (in Russian).
6. Vagner EA, Tavrovskiy VM. Transfusion therapy for acute blood loss. Medicine. Moscow. 1977 (in Russian).
7. Mazurok VA. Obvious and controversial issues of resuscitation of acute massive blood loss. Surgical practice. 2013;4:11—19 (in Russian).
8. Hardy J-F, de Moerloose P, Samama CM, Members of the Groupe d'Interet en Hemostase Perioperatoire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anaesth. 2006;53:S40—58.

9. Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, Den Hartog E, Heethaar RM. Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. Am J Physiol. 1993;264:H1239—44.
10. Sagesaka T. Influence of red blood cell concentration on the initiation time of blood coagulation: risk of thrombus formation by hemoconcentration. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;31:243—9.
11. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. Thromb Haemost. 1999;81:400—6.
12. Litvinov RI, Weisel JW. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. ISBT Sci Ser. 2017;12:176—183. doi: 10.1111/voxs.12331
13. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. Br J Anaesth. 2004;93:275—87.
14. Iwata H, Kaibara M. Activation of factor IX by erythrocyte membranes causes intrinsic coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002;13:489—96.
15. Iselin BM, Willmann PF, Seifert B, Casutt M, Bombeli T, Zalunardo MP et al. Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. Br J Anaesth. 2001;87:246—9.
16. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016;20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x
17. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Crit Care. 2010;14:R52. doi: 10.1186/cc8943
18. Snyder HS. Significance of the initial spun hematocrit in trauma patients. Am J Emerg Med. 1998;16:150—3.
19. Paradis NA, Balter S, Davison CM, Simon G, Rose M. Hematocrit as a predictor of significant injury after penetrating trauma. Am J Emerg Med. 1997;15:224—8.
20. Zehabchi S, Sinet R, Goldman M, Kapityan R, Ballas J. Diagnostic performance of serial haematocrit measurements in identifying major injury in adult trauma patients. Injury. 2006;37:46—52.
21. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Blood Transfus. 2009;7:49—64.
22. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). Anesthesiology. 2000;92:407—13.
23. Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH et al. Transfusion requirements after cardiac surgery. JAMA. 2010;304:1559.
24. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E et al. The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill — Current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004;32:39—52.
25. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. Anesthesiology. 2008;108:31—9.
26. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999;340:409—17.

27. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11–21.
28. Plumb JO, Grocott MP. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;373:192–3.
29. Weinberg JA, McGwin G, Marques MB, Cherry SA, Reiff DA, Kerby JD et al. Transfusions in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes? *J Trauma*. 2008;65:794–8.
30. Croce MA, Tolley EA, Claridge JA, Fabian TC. Transfusions result in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *J Trauma*. 2005;59:19–24.
31. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, McMomore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002;68:566–72.
32. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, Wang J, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology*. 2009;110:351–60.
33. Alexander J, Cifu AS. Transfusion of red blood cells. *JAMA*. 2016;316:2038. doi: 10.1001/jama.2016.12870
34. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med*. 2012;157:49–58.
35. Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT, de Almeida JP, Franco RA, Lee Park C et al. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:1314–20.
36. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667–74.
37. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66:1616–24. doi: 10.1097/TA.0b013e3181a59ad5
38. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:447–58. doi: 10.1097/SLA.0b013e318185a9ad
39. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B; Working Group on Polytrauma of the German Society of Trauma Surgery (DGU). Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang*. 2008;95:112–9.
40. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50:493–500.
41. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alarcon LH, Minei JP, Cuschieri J et al. An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma*. 2008;65:986–93.
42. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*. 2008;64:S79–85.
43. Cotton BA, Dossett LA, Au BK, Nunez TC, Robertson AM, Young PP. Room for (performance) improvement: provider-related factors associated with poor outcomes in massive transfusion. *J Trauma*. 2009;67:1004–12.
44. Gunter OL Jr, Au BK, Isbell JM, Mowery NT, Young PP, Cotton BA. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma*. 2008;65:527–34.

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных заболеваниями крови

Введение

При компенсации анемических синдромов различного происхождения с использованием донорских ЭСК необходимо учитывать обязательные требования к ЭСК для гематологических больных. К таким требованиям относят замещение донорской плазмы взвешиваемыми растворами, лейкоредукцию, рентгеновское или гамма-облучение [1].

Рекомендовано переливать ЭСК, дополнительно обработанные с использованием индивидуальных лейкофильтров:

- эритроцитную взвесь (или эритроциты в добавочном растворе) гамма-облученную или рентген-облученную;
- эритроциты в добавочном растворе с удаленным лейкоцитромбоцитным слоем (эритроцитная взвесь с удаленным лейкоцитромбоцитным слоем) гамма-облученные или рентген-облученные;
- эритроциты, полученные методом автоматического афереза (эритроцитная масса/взвесь аферезная) гамма-облученные или рентген-облученные;
- отмытые эритроциты гамма-облученные или рентген-облученные.

Тактика трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами у больных заболеваниями системы крови

Тактика трансфузионной терапии ЭСК у гематологических больных зависит от клинической картины основного заболевания и его тяжести, этапа проведения специфической терапии (химиотерапия, иммуносупрессивная терапия), условий оказания медицинской помощи (стационарное лечение, дневной стационар), возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний.

В большинстве случаев показаниями к трансфузиям ЭСК являются: концентрация гемоглобина менее 70 г/л, количество эритроцитов крови менее $2,0 \times 10^{12}/л$, гематокрит менее 0,20, поскольку при концентрации гемоглобина менее 60 г/л резко возрастает смертность. Отсутствуют показания к трансфузии при концентрации гемоглобина более 100 г/л [1–5].

У гематологических больных выделяют несколько принципиально различающихся ситуаций, требующих особой тактики трансфузий ЭСК [3, 5]:

- анемия при проведении химиотерапии с целью индукции или консолидации ремиссии, лечении антитимочитарным глобулином в условиях стационара;
- хроническая трансфузионно-зависимая анемия при гематологических заболеваниях вне проведения индукционной и консолидирующей терапии в условиях дневного стационара;
- анемия у больных аутоиммунной гемолитической анемией;
- анемия у больных талассемией и другими формами врожденных гемолитических анемией;
- анемия у больных—кандидатов на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;
- анемия у больных перед хирургическими вмешательствами.

Анемия у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии с целью индукции или консолидации ремиссии, лечении антитимочитарным глобулином в условиях стационара

У гемодинамически стабильных больных, находящихся в стационаре, следует придерживаться рестриктивной стратегии трансфузионной терапии [1–3, 5–8].

Показаниями к трансфузии у госпитализированных и гемодинамически стабильных больных является концентрация гемоглобина 70–80 г/л и менее, а также наличие симптомов анемии, включая ортостатическую гипотензию, тахикардию, которая не отвечает на возмещение объемом, загрудинные боли и развитие застойной сердечной недостаточности. Показания к трансфузии ЭСК могут быть более широкими при наличии инфекционных осложнений, геморрагическом синдроме, у пожилых больных [1, 9].

Хроническая трансфузионно-зависимая анемия у больных заболеваниями системы крови вне проведения индукционной и консолидирующей терапии в условиях дневного стационара

При хронической анемии трансфузии ЭСК назначают исключительно для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и сохраняющихся на фоне проведения основной патогенетической терапии. При планировании трансфузионной терапии у гематологических больных с хронической трансфузионно-зависимой анемией целесообразно разработать индивидуальный план коррекции анемического синдрома [10–13].

Факторы, определяющие особенности трансфузионной терапии у больных с хронической трансфузионно-зависимой анемией в условиях дневного стационара:

- целью трансфузий ЭСК является адекватное восполнение существующего дефицита циркулирующих эритроцитов до состояния комфорта, при котором больной не испытывал бы признаков гипоксии (слабость, головокружение, тахикардия, одышка, при-

ступы стенокардии) для поддержания хорошего качества жизни;

- большинство больных — это люди пожилого возраста, старше 70 лет, как правило имеющие сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания;
- хроническая анемия способствует усугублению течения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, ремоделированию сердца, что может приводить к снижению качества жизни и существенному увеличению риска смерти от кардиальной патологии;
- анемия носит хронический, необратимый характер и усугубляется со временем, необходимость в хронической заместительной гемотрансфузионной терапии приводит к высокой частоте аллоиммунизации (15%);
- неэффективный эритропоэз и хроническая заместительная терапия приводят к перегрузке железом;
- необходимо проводить хелаторную терапию и избегать избыточных трансфузий.

При пороговом значении концентрации гемоглобина 80–85 г/л рекомендовано проводить трансфузии ЭСК 1 раз в 7–14 дней, обеспечивая минимальные (15–20 г/л) колебания значений гемоглобина. Для молодых больных возможно снижение пороговых значений концентрации гемоглобина до 70–80 г/л при отсутствии клинически значимых симптомов анемии.

При планируемых трансфузиях **не рекомендовано** переливать более 1 дозы ЭСК в день. Перед каждой трансфузией определяют показания к трансфузии.

Железодефицитная анемия не является показанием для проведения заместительной трансфузионной терапии ЭСК!

Тяжелая жизнеугрожающая мегалобластная анемия может быть скорректирована трансфузией ЭСК при концентрации гемоглобина менее 60 г/л. Целесообразность применения ЭСК сохраняется до появления лабораторного и клинического подтверждения ответа на медикаментозную терапию [3].

Анемия у больных аутоиммунной гемолитической анемией

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) обусловлена аутоантителами, которые разрушают собственные эритроциты больного. Эти антитела представляют собой панагглютинины, поскольку реагируют со всеми аллогенными эритроцитами, включая как донорские эритроциты, так и стандартные образцы эритроцитов, используемые для скрининга и идентификации специфичностей аллоантител. При АИГА в 30% случаев наряду с аутоиммунными антителами могут присутствовать аллоиммунные антитела, образовавшиеся в результате предшествующих беременностей или трансфузий.

Особенностями трансфузий ЭСК у больных АИГА являются [14–18]:

- необходимость и сложность индивидуального подбора эритроцитов;

- трудности выявления аллоантител, поскольку аутоантитела маскируют их присутствие;
- низкая эффективность трансфузий ЭСК, поскольку аутоантитела укорачивают продолжительность циркуляции как аутологичных, так и аллогенных эритроцитов;
- риск усугубления тяжести состояния больного после трансфузии вследствие гемолиза и развития почечной недостаточности. При тяжелом гемолитическом кризе АИГА может выявляться внутрисосудистый компонент гемолиза, поэтому избыточная трансфузия может привести к его усилению и повреждению почек.

АИГА может быть вторичной, ассоциированной с фоновым заболеванием, и первичной, когда фоновое заболевание обнаружить не удастся. Воздействие на фоновое заболевание приводит к ремиссии АИГА. Трансфузии ЭСК не являются методом лечения АИГА, а назначаются с целью сохранения жизни больного и обеспечения оксигенации тканей до момента реализации терапии, направленной на устранение самой АИГА или фонового заболевания. Трансфузии ЭСК у больных с тяжелой формой АИГА осуществляются только по жизненным показаниям [16, 17, 19–21].

Рекомендация 1. Концентрация гемоглобина, при которой трансфузия ЭСК показана больным АИГА, не определена. У больных без признаков декомпенсации сердечно-сосудистой системы трансфузия ЭСК не рекомендована при концентрации гемоглобина более 50 г/л.

Рекомендация 2. Проводить трансфузии аллогенных эритроцитов только по жизненным показаниям со скоростью 1 мл/кг в час после премедикации глюкокортикостероидами.

Рекомендация 3. Иммуногематологические исследования эритроцитов (AB0, резус-принадлежность, антигены С, с, Е, е, Kell, Кидд, Даффи и антигены S, s) и выявление аллоиммунных антител (чаще к антигенам С, с, D, Е, е и Kell) рекомендовано выполнять при первом обращении больного АИГА в медицинскую организацию.

Рекомендация 4. При невозможности выполнить расширенное фенотипирование эритроцитов подбирают ЭСК, идентичный по антигенам систем AB0, С, с, D, Е, е, Kell с эритроцитами больного. Предпочтение отдается ЭСК, подходящим по наибольшему количеству антигенов с минимальной силой реакции в пробах на совместимость.

Рекомендация 5. У этой категории больных желательно проводить генотипирование групп крови.

Рекомендация 6. Больным с выявленными холодовыми аутоэритроагглютинаинами следует переливать ЭСК, согретье до 37 °С.

Рекомендация 7. При невозможности идентификации антигенов эритроцитов AB0, С, с, D, Е, е, Kell больным АИГА допускается трансфузия отмытых донорских эритроцитов 0 ccddee K–.

Анемия у больных талассемией и другими формами врожденных гемолитических анемией

Талассемия — это наследственная форма анемии, характеризующаяся отсутствием или сниженной продукцией одной из цепей глобина. Для этой категории больных рекомендована либеральная тактика трансфузий, трансфузии ЭСК взрослым больным показаны при концентрации гемоглобина 90–100 г/л, детям — при концентрации гемоглобина 120–140 г/л. Либеральная тактика трансфузий позволяет:

- обеспечивать нормальный рост и развитие детей и лиц до 20–25 лет;
- обеспечивать нормальное качество жизни;
- подавлять неэффективный эритропоэз и экстремедуллярный гемопоэз, что предупреждает развитие отдаленных осложнений, таких как:
 - нарушения скелета;
 - осложнения, обусловленные спленомегалией;
 - холелитиаз;
 - тромбозомболические осложнения.

Эффективная тактика трансфузий ЭСК обеспечивает долгосрочную выживаемость и полную социальную адаптацию больных талассемией. Практика переливания ЭСК больным талассемией регламентируется несколькими международными руководствами, в частности руководством Международной федерации талассемии.

Рекомендация 8. Трансфузии ЭСК проводят при концентрации гемоглобина от 90 до 100 г/л; трансфузии при более высокой концентрации гемоглобина показаны больным с сердечной недостаточностью, клинически значимыми проявлениями экстремедуллярного гемопоэза, другими медицинскими состояниями, обусловленными неадекватно подавленной активностью костного мозга.

Рекомендация 9. С учетом пожизненной потребности в заместительных трансфузиях ЭСК больным талассемией и другими формами врожденной анемии целесообразно переливание ЭСК, совмещенных по максимальному числу антигенов.

Рекомендация 10. Больные талассемией и другими формами врожденной анемии должны получать интенсивную хелаторную терапию.

Анемия у больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Для больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток рекомендовано рассматривать более низкие пороговые значения концентрации гемоглобина для проведения трансфузий ЭСК. Это связано с тем, что перегрузка железом в несколько раз повышает трансплантационную летальность у реципиентов аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Рекомендация 11. Рекомендовано использовать максимально взвешенную рестриктивную трансфузионную тактику одновременно с назначением адекватной хелаторной терапии больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Данный подход основывается на ретроспективных исследованиях и не был проверен проспективно (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

Рекомендация 12. Необходимо исключить трансфузии ЭСК, заготовленных от доноров-родственников, в связи с высоким риском аллоиммунизации и отторжения трансплантата, особенно в случаях, когда планируется трансплантация от частично совместимого родственного или неродственного донора, а также от гаплоидентичного донора.

Рекомендация 13. В связи с высоким риском посттрансплантационной летальности из-за развития ЦМВ-инфекции желательнее переливать компоненты крови от ЦМВ-серонегативных доноров, особенно в случаях, когда больной — кандидат на трансплантацию костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток имеет серонегативный статус по ЦМВ.

Подготовка к оперативным вмешательствам у гематологических больных

У гематологических больных анемия до операции выявляется в 25—75% случаев [22—24]. У взрослых госпитализированных гемодинамически стабильных больных рекомендуется придерживаться концентрации гемоглобина крови до операции 70 г/л. В послеоперационном периоде рекомендуется концентрация гемоглобина 80 г/л или менее, если отсутствуют такие симптомы, как ортостатическая гипотензия, тахикардия, не отвечающая на волевическую нагрузку, сердечная недостаточность.

У гемодинамически стабильного гематологического больного при проведении хирургического вмешательства рекомендуется придерживаться рестриктивной тактики переливания ЭСК (табл. 14).

Больным серповидноклеточной анемией, которым планируются операции низкого и умеренного риска, до операции рекомендуются трансфузии ЭСК, если концентрация гемоглобина у них менее 90 г/л (цель — ее повышение после трансфузии до 100 г/л), или частично обменные трансфузии ЭСК (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации A*).

У больных серповидноклеточной анемией, которым планируются операции высокого риска, рекомендуется до операции выполнить обменные трансфузии ЭСК (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*). Трансфузии ЭСК до операции больным серповидноклеточной анемией рекомендуются при выполнении оперативных вмешательств умеренного и высокого риска (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*). Больные серповидноклеточной анемией

оцениваются индивидуально на предмет необходимости трансфузии с учетом риска оперативного вмешательства, риска осложнений, трансфузий в анамнезе (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

При экстренных хирургических вмешательствах у больных серповидноклеточной анемией трансфузия ЭСК должна быть выполнена до операции для достижения концентрации гемоглобина 100 г/л, если она была ниже. Если концентрация гемоглобина ≥ 90 г/л, а риск хирургического вмешательства низкий, но трансфузия ЭСК приведет к отсрочке оперативного вмешательства, она может быть выполнена после операции (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

References

1. Leahy MF, Trentino KM, May C, Swain SG, Chuah H, Farmer SL. Blood use in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia or hematopoietic stem cell transplantation: the impact of a health system-wide patient blood management program. *Transfusion*. 2017;57:2189–96.
2. DeZern AE, Williams K, Zahurak M, Hand W, Stephens RS, King KE et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. *Transfusion*. 2016;56:1750–7.
3. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016;316:2025–35.
4. Fan L, Fu D, Zhang J, Huang H, Wang Q, Ye Y et al. Prognostic significance of blood transfusion in newly diagnosed multiple myeloma patients without autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5462087. doi:10.1155/2017/5462087
5. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354.
6. Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125:3246–52.
7. Hoeks MPA, Kranenburg FJ, Middelburg RA, van Kraaij MG, Zwaginga JJ. Impact of red blood cell transfusion strategies in haematological patients: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Haematol*. 2017;178:137–51.
8. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Доступно в интернете по адресу: www.londoncanceralliance.nhs.uk. По состоянию на 22 сентября 2017 г.
9. Cabanillas ME, Kantarjian H, Thomas DA, Mattiuzzi GN, Rytting ME, Bruera E et al. Epoetin alpha decreases the number of erythrocyte transfusions in patients with acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, and Burkitt leukemia/lymphoma: results of a randomized clinical trial. *Cancer*. 2012;118:848–55.
10. Diehl L, Ketchum L. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: Autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25:80–97.
11. Bennett JM. MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2008;83:858–61.
12. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Malcovati L, Angelucci E, Van Lint MTF et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with

Таблица 14. Рекомендации по переливанию ЭСК гематологическим больным
Table 14. Guidelines for red blood cell transfusions for hematological patients

| Анемия при различных заболеваниях (состояниях) в гематологии <i>Anemia in patients with hematological diseases</i> | Концентрация гемоглобина для назначения трансфузии ЭСК, г/л <i>Hemoglobin concentrations thresholds, g/L</i> | Целевая концентрация гемоглобина, г/л <i>Target hemoglobin concentrations, g/L</i> | Уровень доказательности и степень надежности рекомендации <i>Level of evidence, grade of recommendation</i> |
|---|---|--|--|
| Анемия у больных при проведении химиотерапии для индукции или консолидации ремиссии, лечении анти-timoцитарным глобулином в условиях стационара <i>Anemia in patients on induction or consolidation chemotherapy, antithymocyte globulin hospital treatment</i> | 70–80 | 80–90 | IIA |
| Хроническая трансфузионно-зависимая анемия при гематологических заболеваниях вне проведения индукционной и консолидирующей терапии в условиях дневного стационара <i>Chronic transfusion-dependent anemia in hematological patients who don't receive induction and/or consolidation therapy in a day-care hospital</i> | 80–85 | 90 | IIA |
| Анемия у больных АИГА <i>Anemia in patients with autoimmune hemolytic anemia</i> | Не определена <i>No specific threshold can be recommended</i> | Коррекция гипоксии, гипоксемических повреждений, поддержание функций жизненно важных органов <i>Correction of hypoxia and hypoxemic injury, maintenance of functions of vital organs</i> | IIIC |
| Анемия у больных талассемией и другими формами врожденных гемолитических анемий <i>Anemia in patients with thalassemia and other forms of congenital hemolytic anemia</i> | | | |
| Взрослые <i>Adults</i> | 90–100 | 100–110 | IIA |
| Дети <i>Children</i> | 120–140 | 140 | IIA |
| Анемия у больных — кандидатов на трансплантацию аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток <i>Anemia in candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> | 70 | 80 | IIIC |
| Анемия у гематологических больных при хирургических вмешательствах <i>Anemia in hematological patients during surgery</i> | 70 | 80 | |
| Больные серповидноклеточной анемией при различных хирургических вмешательствах до операции <i>Patients with sickle cell anemia during perioperative period</i> | | | |
| -низкий и умеренный риск, частично обменная трансфузия <i>- low and moderate risk, partially exchange transfusion</i> | 90 | 100 | IC |
| -высокий риск, полная обменная трансфузия <i>- high risk, full exchange transfusion</i> | 90 | 100 | IC |
| -экстренная хирургия <i>-emergency surgery</i> | 90, если не приведет к задержке операции <i>90, if it does not delay the operation</i> | 100 | |

- myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica*. 2010;95:476–84.
13. Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG, Sayegh A, Klumpp TR. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2008;112:3036–47.
14. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune hemolytic anemia. *Brit J Haematol*. 2004;124:712–6.
15. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood Review*. 2008;22:1–15.
16. Shirey RS, Parwani AV, Tanz WS, Ness PM, King KE. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management. *Transfusion*. 2002;42:1435–41.
17. Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*. 2003;43:1503–7.
18. Buetens OW, Ness PM. Red cell transfusion in autoimmune hemolytic anemia. *Current Opinion in Hematology*. 2003;10:429–33.
19. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev*. 2008;22:17–31.
20. Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion*. 2006;46:1859–62.
21. Yuerek S, Mayer B, Almahallawi M, Pruss A, Salama A. Precautions surrounding blood transfusion in autoimmune hemolytic anemias are overestimated. *Blood Transfusion*. 2015;13:616–21.
22. Shander A, Javidrooz M, Naqvi S, Aregbeyen O, Caylan M, Demir S et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2014;54:2688–95.
23. Douglas WD, Uffort E, Denning D. Transfusion and management of surgical patients with hematologic disorders. *Surg Clin N Am*. 2014. 95;2:367–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.11.004>
24. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Panchar S, Win N et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176:192–209. doi: 10.1111/bjh.14383

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных при трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Выбор ЭСК для реципиентов костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

С целью повышения инфекционной и иммунологической безопасности при проведении заместительной терапии реципиенту гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) целесообразно использовать ЭСК от как можно от меньшего числа доноров, а также проводить процедуры дополнительной обработки ЭСК: лейкоредукцию, гамма-облучение, плазмозамещение.

Трансфузия ЭСК у реципиентов ГСК несет в себе риск развития трансфузионно-опосредованной реакции «трансплантат против хозяина» (ТО-РТПХ) [1–4] — осложнения с летальностью, достигающей 88%.

Клинические и лабораторные признаки ТО-РТПХ проявляются через 4–30 дней после трансфузии ЭСК и включают лихорадку, генерализованную макулопапулезную сыпь, диарею с геморрагическим компонентом и панцитопению. В основе патогенеза этого осложнения лежат приживление и персистенция Т-лимфоцитов из перелитого ЭСК и их разрушающее действие на кроветворные предшественники реципиента, а также ткани-мишени, такие как кожа, печень, кишечник. Чем более выражена иммуносупрессия у больного, тем меньшее количество Т-лимфоцитов требуется, чтобы вызвать развитие ТО-РТПХ. ТО-РТПХ может возникать и у иммунокомпетентных реципиентов в случаях, когда лимфоциты донора крови обладают HLA-гаплотипом, совместимым с лимфоцитами реципиента. Наиболее часто совместимость может наблюдаться при использовании близких родственников в качестве доноров ЭСК и в небольших популяциях с ограниченной HLA-гетерогенностью. С целью предупреждения ТО-РТПХ все больные, являющиеся кандидатами для проведения трансплантации ГСК, должны получать только обедненные лейкоцитами облученные ЭСК.

Лейкоредукция, направленная на удаление лейкоцитов, эффективна как для предупреждения ТО-РТПХ, так и для элиминации клеточно-ассоциированных вирусов, передающихся при гемотрансфузиях, прежде всего герпесвирусов (ЦМВ; вируса Эпштейна—Барр), человеческого вируса, ассоциированного с саркомой Капоши [5–9].

В связи с высоким риском развития ЦМВ-инфекции ЦМВ-серонегативным больным рекомендованы трансфузии ЦМВ-серонегативных ЭСК, либо ЭСК после лейкоредукции (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B*) [8–10]. Если в результате лейкоредукции достигается количество лейкоцитов в дозе менее 1×10^6 клеток, то такие ЭСК могут считаться альтернативой ЦМВ-серонегативным ЭСК (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*) [7, 10–11].

Существующие методы лейкоредукции полностью не исключают риска развития ТО-РТПХ [3], в связи с чем у реципиентов ГСК большое значение приобретает также гамма-облучение или рентгеновское облучение ЭСК, которое избирательно блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов и меньше влияет на функциональную активность и жизнеспособность эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов [5, 12].

Таким образом, у больных, которым планируется выполнение трансплантации аутологичных или аллогенных ГСК, при проведении предтрансплантационного кондиционирования и в посттрансплантационном периоде необходимо использовать ЭСК, облученные в дозе 25 Гр для предотвращения ТО-РТПХ.

С целью улучшения реологических свойств ЭСК при трансфузиях через венозный доступ с низкой пропускной способностью, например в педиатрической

практике, и с целью уменьшения риска иммунных гемолитических осложнений целесообразно уменьшить объем плазмы донора за счет ее замещения добавочными растворами.

Рекомендации по переливанию эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

Рекомендация 1. Реципиентам ГСК необходимо переливать только лейкоредуцированные облученные ЭСК.

Рекомендация 2. Переливание лейкоредуцированных облученных ЭСК необходимо начинать за 2 недели до трансплантации ГСК вне зависимости от типа трансплантации ГСК.

Рекомендация 3. Для реципиентов аутологичных ГСК переливание лейкоредуцированных облученных ЭСК должно выполняться в течение не менее 3 месяцев после трансплантации ГСК и в течение не менее 6 месяцев, если выполнялось тотальное облучение тела.

Рекомендация 4. Для реципиентов аллогенных ГСК переливание лейкоредуцированных облученных ЭСК должно выполняться пожизненно.

Рекомендация 5. В педиатрической практике могут быть использованы ЭСК с уменьшенным объемом плазмы за счет замещения ее добавочным раствором.

Рекомендация 6. Не рекомендуется переливать ЭСК, полученные от родственников больных, которым планируется или была выполнена трансплантация ГСК.

Рекомендация 7. ЦМВ-негативным реципиентам рекомендуется переливать ЦМВ-негативные ЭСК либо ЭСК, подвергнутые лейкоредукции.

Показания к переливанию эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

Переливание ЭСК осуществляются с целью быстрого увеличения доставки кислорода в ткани при сниженной концентрации гемоглобина и/или сниженной кислородной емкости, из-за неадекватных физиологических механизмов компенсации [13–18] (табл. 15).

Иммуногематологический мониторинг трансфузий ЭСК при трансплантации ГСК

Мониторинг по системе АВ0

Типы АВ0-несовместимости

Расхождение реципиента и донора по антигенам эритроцитарных систем не является препятствием для проведения трансплантации ГСК, так как эти антигены не представлены на незрелых полипотентных стволовых клетках и ранних коммитированных предшественниках гемопоэтических клеток. В зависимости от сочетаний групп крови реципиента и донора ГСК по

системе АВ0 выделяют большую, малую и бинаправленную несовместимость (табл. 16). [29–36]

Под **большой АВ0-несовместимостью** понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор/реципиент, когда у реципиента присутствуют изогемагглютинины (анти-А, анти-В, анти-А+В), направленные к антигенам эритроцитов донора ГСК. Большая несовместимость будет иметь место между донорами групп крови А, В или АВ и реципиентами с группой крови 0 (естественные антитела анти-А и анти-В) или между донором с группой крови АВ и реципиентом с группой крови А (в плазме присутствуют естественные антитела анти-В) или В (в плазме присутствуют естественные антитела анти-А) (табл. 16).

Под **малой АВ0-несовместимостью** понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор/реципиент, когда у донора ГСК присутствуют изогемагглютинины (анти-А, анти-В, анти-А+В), направленные к антигенам эритроцитов реципиента. Малая несовместимость будет иметь место между донорами группы крови 0 (естественные антитела анти-А и анти-В) и реципиентами групп крови А и/или В и между донорами групп крови А (в плазме присутствуют естественные антитела анти-В) или В (в плазме присутствуют естественные антитела анти-А) и реципиентами группы крови АВ.

Под бинаправленной **АВ0-несовместимостью** понимают сочетания антигенов и естественных антител (изогемагглютининов) у пар донор/реципиент, когда у реципиента присутствуют изогемагглютинины, направленные к антигенам эритроцитов донора, и одновременно у донора присутствуют естественные изогемагглютинины, направленные к антигенам эритроцитов реципиента. Бинаправленная АВ0-несовместимость будет иметь место между донором ГСК группы крови А (в плазме присутствуют изогемагглютинины анти-В) и реципиентом группы крови В и между донором ГСК группы крови В (в плазме присутствуют изогемагглютинины анти-А) и реципиентом группы крови А. Иными словами, бинаправленная АВ0-несовместимость включает в себя и большую и малую АВ0-несовместимость (табл. 16).

Тактика применения ЭСК крови в посттрансплантационном периоде зависит от совместимости реципиента и донора по АВ0, наличия у реципиента естественных или иммунных антител, а также содержания в крови реципиента эритроцитов донорского фенотипа вследствие приживления трансплантата (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации В*) [29–36]. При подборе ЭСК по системе АВ0 для реципиента аллогенных ГСК должна учитываться совместимость одновременно с групповой принадлежностью донора и реципиента (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации С*) [29–36].

Таблица 15. Показания к переливанию ЭСК реципиентам ГСК [13–18]
Table 15. Guidelines for red blood cell transfusions for HSCT recipients [13–18]

| Рекомендации Recommendations | Уровень доказательности и степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation |
|--|---|
| <p>Больным в стабильном состоянии при трансплантации ГСК рекомендуется переливание ЭСК при концентрации гемоглобина < 70 г/л, гематокрите < 25% при отсутствии клинических проявлений анемии <i>HSCT recipients in a stable state ought to have an RCC transfusion if hemoglobin concentration below 70 g/L, hematocrit below 25% in the absence of clinical manifestations of anemia</i></p> | IIB |
| <p>Больным при трансплантации ГСК с признаками анемии (ортостатическая гипотензия или тахикардия, одышка и головокружение при нагрузке, апатичность или спутанность сознания) — при концентрации гемоглобина < 90–100 г/л или гематокрите < 29% <i>HSCT recipients with anemic symptoms (postural hypotension or tachycardia, shortness of breath, dizziness, lethargy or confusion) — hemoglobin concentration < 90–100 g/L or hematocrit < 29%</i></p> | IIC |
| <p>Больным при трансплантации ГСК без признаков анемии, но имеющим сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, дисфункция левого желудочка, шок или снижение транспорта кислорода, хронические заболевания легких, острая дыхательная недостаточность, беременность) — при концентрации гемоглобина < 90–100 г/л или гематокрите < 29% <i>HSCT recipients without symptoms of anemia, but with comorbidities (ischemic heart disease, cerebrovascular disease, left ventricular dysfunction, shock, oxygen transport impairment, chronic lung diseases, acute respiratory failure, pregnancy) — hemoglobin concentration < 90–100 g/L or hematocrit < 29%</i></p> | Мнение экспертов [13–18] <i>Expert opinion [13–18]</i> |
| <p>Больным при проведении трансплантации ГСК с проявлениями острого коронарного синдрома — при концентрации гемоглобина < 100–110 г/л или гематокрите < 30–33% <i>HSCT recipients with acute coronary syndrome — hemoglobin concentration < 100–110 g/L or hematocrit < 30–33%</i></p> | IB |
| <p>У больных после трансплантации ГСК в период тромбоцитопении поддержание гематокрита ≥ 30% уменьшает риск геморрагических осложнений [19–28] <i>HSCT recipients with thrombocytopenia for hematocrit maintenance over 30% [19–28]</i></p> | IIB или IC+ [19–28] <i>IIB or IC+ [19–28]</i> |

Подбор ЭСК по системе АВ0 зависит от периода трансплантации ГСК. Выделяют три периода: период подготовки реципиента к трансплантации ГСК (период I), ранние сроки после трансплантации ГСК до появления полного донорского химеризма, когда определяются эритроциты хозяина и донора (период II), полное приживление ГСК донора (период III). В первом периоде переливают ЭСК, идентичные или совместимые с фенотипом больного (табл. 17). Во втором периоде, начиная с +4 дня, необходимо проводить еженедельный мониторинг титра изогемагглютининов анти-А и анти-В IgM-класса (в реакции солевой агглютинации), а также IgG-класса: фиксированные на поверхности эритроцитов больного (в прямой пробе Кумбса) и циркулирующие в сыворотке (непрямая проба Кумбса). Если титр анти-А и/или анти-В изогемагглютининов в предтрансплантационном периоде был более 128 (разведение 1:128), то IgM- и IgG-антитела исследуют дважды в неделю после трансплантации ГСК до снижения титра до менее 16 (разведение 1:16), затем раз в неделю до полного исчезновения антител в течение двух последующих недель, кроме больных, зависи-

мых от трансфузий эритроцитов. Этап II длится до момента полной смены группы крови согласно иммуногематологическому анализу крови, отсутствия антидонорских изогемагглютининов в двух последовательных анализах крови реципиента в течение двух недель или развития отторжения трансплантата. Окончание этапа II означает начало использования ЭСК только с фенотипом донора. В третьем периоде переливают ЭСК, идентичные по фенотипу с донором ГСК (табл. 17) (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B*).

Осложнения после АВ0-несовместимой трансплантации ГСК

Осложнения большой АВ0-несовместимости

Осложнения большой АВ0-несовместимости приведены в табл. 16.

1. Острый внутрисосудистый гемолиз обусловлен взаимодействием изогемагглютининов реципиента и эритроцитов, присутствующих в мешке с ГСК донора.
2. Отсроченное приживление эритроцитов чаще встречается после немиелоаблативных режимов кондиционирования и обусловлено взаимодействием изо-

Таблица 16. Типы ABO-несовместимости пар реципиент—донор ГСК
Table 16. Types of Donor-Recipient ABO incompatibilities

| Тип несовместимости <i>Mismatch type</i> | Группа крови системы ABO <i>ABO blood type</i> | | Возможные последствия <i>Possible consequences</i> |
|---|--|--|--|
| | Реципиент ГСК <i>HSC recipient</i> | Донор ГСК <i>HSC donor</i> | |
| Большая <i>Major</i> | 0 (анти-А + анти-В) <i>O (anti-A + anti-B)</i> | А, В, АВ | Острый гемолиз Задержка приживления эритроидного ростка Парциальная красноклеточная аплазия Задержка приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков <i>Acute hemolysis</i> <i>Delayed RBC engraftment</i> <i>Pure red blood cell aplasia</i> <i>Delayed granulocyte and platelet engraftment</i> |
| | А (анти-В) <i>A (anti-B)</i> | АВ | |
| | В (анти-А) <i>B (anti-A)</i> | АВ | |
| Малая <i>Minor</i> | А | 0 (анти-А + анти-В) <i>O (anti-A + anti-B)</i> | Острый гемолиз Отсроченный гемолиз вследствие «синдрома пассажирских лимфоцитов» <i>Acute hemolysis</i> <i>Delayed hemolytic transfusion reaction due to «passenger lymphocyte syndrome»</i> |
| | В | 0 (анти-А + анти-В) <i>O (anti-A + anti-B)</i> | |
| | АВ | 0 (анти-А + анти-В) <i>O (anti-A + anti-B)</i> | |
| Бинаправленная <i>Bidirectional</i> | А (анти-В) <i>A (anti-B)</i> | В (анти-А) <i>B (anti-A)</i> | Все описанное выше <i>All described above</i> |
| | В (анти-А) <i>B (anti-A)</i> | А (анти-В) <i>A (anti-B)</i> | |

Таблица 17. Подбор ЭСК больным в разные периоды после ABO-несовместимой трансплантации ГСК
Table 17. Red blood cell compatibility for patients in different periods after ABO-mismatched HSCT

| Тип ABO-несовместимости <i>ABO mismatch type</i> | Группа крови <i>ABO blood type</i> | | Группа крови переливаемых ЭСК <i>ABO blood type of red blood cells for transfusions</i> | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|
| | Реципиент ГСК <i>HSC recipient</i> | Донор ГСК <i>HSC donor</i> | Период I <i>Stage I</i> | Период II <i>Stage II</i> | Период III <i>Stage III</i> |
| Большая <i>Major</i> | 0 | А | 0 | 0 | А |
| | 0 | В | 0 | 0 | В |
| | 0 | АВ | 0 | 0 | АВ |
| | А | АВ | А | А | АВ |
| | В | АВ | В | В | АВ |
| Малая <i>Minor</i> | А | 0 | А | 0 | 0 |
| | В | 0 | В | 0 | 0 |
| | АВ | 0 | АВ | 0 | 0 |
| | АВ | А | АВ | А | А |
| | АВ | В | АВ | В | В |
| Бинаправленная <i>Bidirectional</i> | А | В | А | 0 | В |
| | В | А | В | 0 | А |

гемагглютининов реципиента, продуцирующихся выжившими после кондиционирования плазматическими клетками, с антигенами эритроцитов донора. Приживление эритроцитов оценивают по абсолютному количеству ретикулоцитов более $30 \times 10^{12}/л$ (более 1%) и отсутствию зависимости реципиента от трансфузий ЭСК. Отсроченное приживление эритроцитов донора ГСК может иметь место при сочетании с парциальной красноклеточной аплазией или без нее.

3. Парциальная красноклеточная аплазия возникает вследствие вторичной продукции изогемагглютининов персистирующими остаточными В-лимфоцитами реципиента и/или плазматическими клетками, перенесшими режим кондиционирования. Парциальная красноклеточная аплазия характеризуется ретикулоцитопенией (< 1%) в течение более чем 60 дней после трансплантации ГСК, отсутствием предшественников эритропоэза в костном мозге реципиента при приживлении миелоидных, лимфоидных предшественников и мегакариоцитов. Частота парциальной красноклеточной аплазии составляет от 3 до 29%, чаще возникает у больных, перенесших немиелоаблативный режим кондиционирования, и у получавших циклоспорин. Парциальная красноклеточная аплазия и отсроченное приживление эритроцитов донора ГСК чаще встречаются у реципиентов группы крови 0, которым выполнили трансплантации ГСК от доноров группы крови А.

Осложнения малой АВ0-несовместимости

Осложнения малой АВ0-несовместимости приведены в табл. 16.

1. Острый внутрисосудистый гемолиз, обусловленный пассивным переносом изогемагглютининов с ГСК донора реципиенту. Чаще встречается при наличии изогемагглютининов донора в высоком титре и/или при малом объеме плазмы у реципиента по отношению к объему плазмы, переливаемому вместе с ГСК.

2. Отсроченный гемолиз вследствие «сопутствующего лимфоцитарного синдрома». Это осложнение возникает из-за переноса с ГСК В-лимфоцитов донора, которые продуцируют изогемагглютинины, направленные к антигенам остаточных эритроцитов реципиента. Чаще встречается у больных после немиелоаблативных режимов кондиционирования. Гемолиз происходит между 5-м и 15-м днями после трансплантации ГСК. На эритроцитах реципиента можно определить фиксированные неполные антитела (положительная прямая проба Кумбса), а в сыворотке — изогемагглютинины донора (в течение 1—3 недель после трансплантации ГСК). Специфичность антител, элюированных с эритроцитов реципиента, совпадает со специфичностью антител, выявляемых в сыворотке. При АВ0-несовместимой трансплантации ГСК возможно обнаружение этих антител без признаков клинически значимого гемолиза. Этот феномен не

требует изменения трансфузионной тактики. Отсроченный гемолиз обычно бывает средней степени тяжести, хотя в течение нескольких часов может произойти острое разрушение эритроцитов. К факторам риска развития «сопутствующего лимфоцитарного синдрома» относят: трансплантацию ГСК периферической крови, полученных путем афереза; применение для профилактики РТПХ циклоспорина без метотрексата, который ингибирует пролиферацию не только Т-лимфоцитов, но и В-лимфоцитов, продуцирующих изогемагглютинины; трансплантацию от родственного донора.

Осложнения бинаправленной АВ0-несовместимости

Включают в себя все таковые, перечисленные выше.

Особые случаи осложнений при трансплантации ГСК

Во время приживления трансплантированных ГСК в организме реципиента присутствуют эритроциты и реципиента и донора (смешанный химеризм). Смешанный химеризм подразделяется на несколько типов в зависимости от присутствия или отсутствия изогемагглютининов и наличия иммунных антител.

1. Смешанный химеризм с изогемагглютинами:

- донора ГСК;
- донора ГСК и реципиента;
- реципиента.

2. Смешанный химеризм без изогемагглютининов.

3. Смешанный химеризм с иммунными антителами.

После приживления трансплантированных АВ0-несовместимых ГСК (полный донорский химеризм) изогемагглютинины донора ГСК могут присутствовать, а могут и не выявляться из-за адсорбции их на тканях реципиента. Кроме того, в организме реципиента могут длительное время персистировать его собственные эритроциты без признаков рецидива основного заболевания.

При отторжении трансплантата у реципиента происходит постепенный возврат к собственному гемопоэзу при одновременном присутствии эритроцитов и изогемагглютининов донора ГСК (смешанный химеризм).

Во всех особых случаях выбор доноров ЭСК проводят индивидуально для каждого больного с учетом специфичности выявленных антител.

Мониторинг по системе резус

Определение основных понятий

Вовлеченность антигенов системы резус в развитие аллоиммунной гемолитической анемии после трансплантации ГСК занимает второе место после антигенов системы АВ0. Под большой и малой резус-несовместимостью при трансплантации ГСК понимают такие сочетания антигенов и антител системы резус, когда, соответственно, реципиент или донор ГСК имеет аллоиммунные антитела (как результат несовместимой

Таблица 18. Несовпадения и несовместимость донора ГСК и реципиента по антигену D системы резус при ТГСК**Table 18.** Types of mismatch of HSC donor and recipient by D antigen

| Резус (D)-принадлежность и анти-D антитела донора ГСК <i>Rhesus (D) type and anti-D antibodies of HSC donor</i> | Резус(D)-принадлежность и анти-D антитела реципиента <i>Rhesus (D) type and anti-D antibodies of recipient</i> | | |
|--|---|---|--|
| | D- анти- D+ <i>D- anti- D +</i> | D- анти-D- <i>D- anti-D-</i> | D+ |
| D- анти-D+ <i>D- anti-D+</i> | Идентичны <i>Identical</i> | Совместимы <i>Match</i> | Малая несовместимость <i>Minor mismatch</i> |
| D- анти-D- <i>D- anti-D-</i> | Совместимы <i>Match</i> | Идентичны <i>Identical</i> | Малая несовместимость <i>Minor mismatch</i> |
| D+ | Большая несовместимость <i>Major mismatch</i> | Большое несовпадение <i>Major mismatch</i> | Идентичны <i>Identical</i> |

трансфузии ЭСК или беременности) к антигенам системы резус. Например, большая несовместимость — аллоиммунизированный D- реципиент и D+ донор; малая несовместимость — D+ реципиент и аллоиммунизированный D- донор. В остальных случаях говорят о несовпадении реципиента и донора по резусным антигенам: большое несовпадение — наличие антигена у донора и отсутствие такового у реципиента (возможность выработки антител реципиентом к антигенам донора), малое несовпадение — наличие антигена у реципиента и отсутствие такового у донора (возможность выработки донорскими В-лимфоцитами антител к антигенам реципиента в условиях смешанного химеризма) (табл. 18).

Переливание ЭСК при трансплантации резус-несовместимых гемопоэтических стволовых клеток

Если реципиент или донор ГСК не имеют антигена D, то ЭСК тоже должны быть D-отрицательными (табл. 19).

При расхождении реципиента и донора ГСК по антигенам C/c и E/e рекомендуется выбор ЭСК с учетом иммуногенности указанных антигенов и частоты выявления их в популяции (табл. 20).

Таблица 19. Выбор ЭСК при расхождении реципиента и донора ГСК по антигену D**Table 19.** Selection of the red blood cells for HSCT recipient if donor have a D-antigen mismatch

| Резус (D)-принадлежность реципиента <i>Rhesus (D) type of recipient</i> | Резус (D)-принадлежность донора ГСК <i>Rhesus (D) type of HSC donor</i> | |
|--|--|--|
| | D+ | D- |
| D+ | D+ эритроциты <i>D+ red blood cells</i> | D- эритроциты <i>D- red blood cells</i> |
| D- | D- эритроциты <i>D- red blood cells</i> | D- эритроциты <i>D- red blood cells</i> |

Таким образом, в зависимости от сочетания антигенов реципиента и донора ГСК в каждом конкретном случае необходимо выбирать фенотип клеток ЭСК.

Осложнения после трансплантации резус-несовместимых гемопоэтических стволовых клеток

Гемолитические осложнения после трансплантации ГСК возможны при несовместимых парах «донор—реципиент» как по антигену D, так и по другим антигенам системы резус.

Образование антирезус-антител *de novo* после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Образование антирезус-антител *de novo* после трансплантации ГСК может происходить:

- в раннем посттрансплантационном периоде после приживления ГСК у D+ реципиента, когда остаточные D+ эритроциты стимулируют В-лимфоциты D-отрицательного донора;
- в позднем посттрансплантационном периоде после трансплантации ГСК D+ реципиенту при смешанном химеризме (одновременном присутствии эритроцитов донора и реципиента) также за счет стимуляции В-лимфоцитов D-отрицательного донора.

Данное осложнение чаще наблюдается при малом несовпадении по D-антигену реципиента и донора ГСК, то есть у D+ реципиентов после трансплантации ГСК от D- донора с анти-D антителами (10%), по сравнению с большим несовпадением по D-антигену (1%), и может проявиться даже спустя годы, особенно после ослабления иммуносупрессии.

Развитие вторичного антирезус-иммунного ответа

Вторичный антирезус-иммунный ответ может возникнуть за счет стимуляции В-клеток памяти D- реципиента, имеющего в анамнезе трансфузии D+ эритроцитов и/или беременности D+ плодом, D+ эритроцитами донора ГСК.

Таблица 20. Выбор ЭСК при расхождении реципиента и донора ГСК по антигенам Cc и Ee
Table 20. Selection of the red blood cells for HSCT recipient if donor have Cc and Ee-antigen mismatch

| Фенотип Phenotype | | Фенотип аллогенных эритроцитов Phenotype of allogeneic red blood cells | | | |
|--------------------------------|------------------------|---|---|---|---|
| Реципиент ГСК HSC recipient | Донор ГСК HSC donor | До приживления ГСК Before HSC engraftment | | После приживления ГСК After HSC engraftment | |
| | | Предпочтительный фенотип Preferred phenotype | Возможный фенотип* Possible phenotype* | Предпочтительный фенотип Preferred phenotype | Возможный фенотип* Possible phenotype* |
| CC | Cc | CC | Cc | cc | Cc |
| cc | CC | cc | Cc | CC | — |
| Cc | cc | Cc | cc | cc | Cc |
| Cc | CC | Cc | CC | CC | — |
| CC | Cc | CC | — | Cc, CC, cc | — |
| cc | Cc | cc | Cc | Cc, CC, cc | — |
| Ee | ee | Ee, ee, EE | — | ee | Ee |
| EE | ee | EE | Ee | ee | Ee |
| Ee | EE | Ee, ee, EE | — | EE | Ee |
| EE | Ee | EE | Ee | Ee, ee, EE | — |
| ee | EE | ee | Ee | EE | Ee |
| ee | Ee | ee | Ee | Ee, ee, EE | — |

* При отсутствии ЭСК с предпочтительными фенотипами возможно переливание ЭСК с указанными фенотипами.

* In the absence of red blood cells with preferred phenotypes, it is possible to transfuse red blood cells with the specified phenotypes.

Гемолиз вследствие «сопутствующего лимфоцитарного синдрома»

Гемолиз вследствие «сопутствующего лимфоцитарного синдрома» вызывает продукция аллоиммунных анти-D антител В-лимфоцитами, перелитыми с костным мозгом D-отрицательного донора.

Развитие аутоиммунной гемолитической анемии

Развитие аутоиммунной гемолитической анемии происходит за счет синтеза В-лимфоцитами трансплантата аутоиммунных антиэритроцитарных антител со специфичностью к не-AB0 антигенам реципиента при длительном существовании смешанного химеризма.

Подобные иммунные конфликты и осложнения могут возникать при несовместимости и несовпадении донора ГСК и реципиента по антигенам других эритроцитарных систем: Kell, Кидд, MNSs, Левис, Даффи.

Во всех перечисленных ситуациях следует переливать ЭСК с учетом специфичности иммунных антител.

Доза, целевые значения, критерии эффективности переливания эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

Целевым значением является поддержание концентрации гемоглобина ≥ 70 г/л, гематокрита $> 25\%$. В то же

время у отдельных групп больных (табл. 15) целевые значения могут превышать эти показатели.

Критерии эффективности трансфузии эритроцитсодержащих компонентов реципиентам гемопоэтических стволовых клеток

1. Исчезновение симптомов анемии (ортостатической гипотензии, тахикардии, одышки и головокружения при нагрузке, апатичности, спутанности сознания).

2. В качестве приблизительного ориентира эффективности переливания ЭСК исходят из того, что трансфузия одной дозы ЭСК с содержанием гемоглобина 40—45 г в дозе примерно увеличивает концентрацию гемоглобина на 10 г/л и гематокрит на 3% [26—35].

Ориентировочный необходимый объем ЭСК можно рассчитать по формуле:

$$\text{ОЭСК} = \frac{\text{Дефицит Hb} \times \text{ОЦК}}{\text{Hb}_{\text{ЭСК}}}$$

где ОЭСК — объем ЭСК (мл), дефицит Hb — разница между имеющимся и целевым значениями концентраций гемоглобина (г/л), $\text{Hb}_{\text{ЭСК}}$ — концентрация гемоглобина в ЭСК (г/л).

В случае меньшего посттрансфузионного прироста следует установить причины неэффективности трансфузии ЭСК. Низкий рост показателей от ожидаемо-

го может быть обусловлен секвестрацией перелитых эритроцитов, их гемолизом, скрытой кровопотерей, лихорадкой, гиперспленизмом, иммунологическим конфликтом.

Литература

18. Балашов ДН, Трахтман ПЕ. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Онкогематология. 2013;13:42–47.

Остальные источники см. в References.

References

1. Gorlin JB, Minz PD. Transfusion-associated graft-vs-host disease. In: Mintz PD editor. *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. Bethesda, MD: AABB. 2005. p. 579–96.
2. Anderson KS, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft versus host disease. *N Engl J Med*. 1990;323:315–21.
3. Mandusio P. Transfusion-associated graft versus host disease: A concise review. *Hematol Rep*. 2018;10:7724. doi: 10.4081/hr.2018.7724
4. Agbaht K, Aliintas ND, Topeli A, Gokoz O, Ozcebe O. Transfusion-associated graft versus host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion*. 2007;47:1405–11.
5. Topics in transfusion medicine. Guidelines. Irradiated blood products. Leucocyte depletion of blood and blood components. Australasian Society of Blood Transfusion Inc. October 1996. Available at: http://www.anzsb.org.au/publications/documents/1996/3_2.pdf
6. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leukocyte-depleted blood components. *Transfus Med*. 1998;8:59–71.
7. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion*. 2001;41:1310–9.
8. De Graan-Hentzen YC, Gratama JW, Mudde GC, Verdonck LF, Houbiers JG, Brand A et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection of patients with hematologic malignancies by intensive white cell depletion of blood products. *Transfusion*. 1989;1:1228–31.
9. Van Prooijen HC, Visser JJ, van Oostendorp WR, de Gast GC, Verdonck LF. Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white cells from blood components with high-affinity filters. *Br J Haematol*. 1994;87:144–7.
10. Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection — current knowledge and future perspectives. *Transfus Med*. 2017;27:238–48. doi: 10.1111/tme.12437
11. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*. 1995;86:3598–603.
12. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med*. 1996;6:261–71.
13. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub4
14. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M.

- Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care*. 1999;3:57–63. doi: 10.1186/cc310
15. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *The Lancet*. 2007;370:415–26. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61197-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61197-0)
16. Wallis JP. Red cell transfusion triggers. *Transfus Apher Sci*. 2008;39:151–4. doi: 10.1016/j.transci.2008.06.004
17. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*. 2009;7:49–64. doi: 10.2450/2008.0020-08
18. Balashov DN, Trakhtman PE. Features of transfusion therapy in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Review of the literature. *Oncohematology*. 2013;13:42–7.
19. Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis*. 1983;13:379–84.
20. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion*. 1988;28:406–11.
21. Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:1219–24.
22. Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion*. 1996;36:290.
23. Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR. The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol*. 1997;108:579–84.
24. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion*. 2001;41:977–83.
25. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003;122:10–23.
26. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost*. 2005;94:1213–8.
27. Webert KE, Sigouin CS, Cook RJ. Insights into the risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute leukaemia. *Transfusion*. 2005;45:S33.
28. Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, Rebullia P, Heddle NM. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica*. 2006;91:1530–7.
29. Kopko PM. Transfusion support for ABO-incompatible progenitor cell transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:13–8. doi: 10.1159/000441612
30. Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:3–12. doi: 10.1159/000441507
31. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusions laboratories. *Transfus Med*. 2004;14:59–73.
32. Rowley CD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1167–85.
33. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1152–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.03.018
34. Nickel RS, Qayed M, Worthington-White D, Stowell SR, Chiang KY. Infusion hemolysis after pediatric major ABO-mismatched bone marrow transplant: Comparison of two red blood cell depletion techniques. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65. doi: 10.1002/pbc.26883

35. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-De-Leon A, Alatorre-Ricardo J, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion*. 2014;54:1269–77. doi: 10.1111/trf.12466

36. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Mohty M, Nagler A et al. ABO incompatibility in mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the acute leukemia working party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2017;92:789–96. doi: 10.1002/ajh.24771

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных при трансплантации органов

Введение

Трансплантация солидных органов является единственной опцией лечения при целом ряде терминальных заболеваний сердца, легких, печени и почек. При аллотрансплантации возникает клеточная и гуморальная реакция со стороны иммунной системы реципиента. Реакция отторжения может быть минимизирована при соответствующем подборе трансплантата по системе ABO и HLA, в большей степени это актуально при трансплантации почек и сердца. Реакция отторжения подавляется путем назначения иммуносупрессоров.

Трансфузия эритроцитсодержащих компонентов при трансплантации различных органов

Трансплантация печени выполняется при терминальных стадиях цирроза печени, а также при врожденных дефектах метаболизма. В большинстве случаев у этих больных имеется анемия хронических заболеваний, а также анемия, обусловленная кровопотерей на фоне портальной гастропатии и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода. При гепатэктомиях, сопровождающихся массивной кровопотерей, может возникнуть потребность в переливании 15–30 доз ЭСК.

Операции по трансплантации почки, как правило, не столь длительны и редко сопровождаются кровопотерей, требующей трансфузии ЭСК. Кроме того, при гематокрите более 30% отмечается более медленное восстановление функции трансплантированной почки из-за ухудшения микроциркуляции.

Трансплантация сердца в большинстве случаев выполняется при кардиомиопатии и терминальных стадиях ишемической болезни сердца. Донорское сердце должно быть пересажено в течение не более 3 часов от момента его консервации, что не позволяет провести совмещение по HLA-антигенам, поэтому исследуют лишь наличие предварительно сформировавшихся антител к HLA и при их наличии проводят совмещение по I и II классам HLA. При трансплантации сердца редко приходится переливать более 5–6 доз ЭСК.

Трансплантация легких выполняется по поводу эмфиземы и кистозного фиброза (муковисцидоза), односторонняя трансплантация выполняется по поводу первичной легочной гипертензии после трансплантации комплекса «сердце—легкие». Потребности в трансфузии ЭСК при трансплантации легких мало отличаются от потребностей при трансплантации сердца.

Трансплантация поджелудочной железы показана при лабильном течении сахарного диабета I типа у больных с диабетической нефропатией и терминальной почечной недостаточностью, в большинстве случаев выполняется одновременно с пересадкой почки, реже — до или после пересадки почки. Лучшие результаты получают при совпадении по HLA-DR. Потребности в ЭСК редко превышают 2–3 дозы.

Применение кровесберегающих технологий во время операции, коррекция анемии до и после операции с использованием гемопоэтических препаратов позволили в настоящее время значительно уменьшить количество переливаемых ЭСК в периоперационном периоде при трансплантации солидных органов.

Показания к переливанию ЭСК при трансплантации солидных органов обусловлены не спецификой операций, а конкретными клиническими ситуациями: причиной, длительностью и тяжестью анемии; объемом кровопотери; индивидуальными физиологическими возможностями переносить снижение кислорода в артериальной крови; сопутствующими заболеваниями; общим состоянием; наличием симптомов гемической гипоксии; наличием гиповолемии (может быть высокий гематокрит, несмотря на значимую кровопотерю).

Переливание ЭСК оправдано лишь при наличии анемической гипоксии и в случаях, когда нет других опций лечения анемии (табл. 21).

Хроническая анемия у реципиентов солидных органов

Переливание ЭСК показано больным с хронической анемией, протекающей с гематокритом < 0,24–0,21% и концентрацией гемоглобина < 80–70 г/л (< 5,0–4,3 ммоль/л) (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации IC).

Показания к переливанию ЭСК у детей до 4 месяцев представлены в табл. 22.

Показания к переливанию ЭСК у детей старше 4 месяцев представлены в табл. 23.

Дозы ЭСК у детей составляют 5–15 мл/кг, переливание 3 мл/кг массы ЭСК повышает концентрацию гемоглобина на 10 г/л (0,6 ммоль/л).

Формула расчета объема ЭСК у детей:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{Hct_{\text{требуемый}} - Hct_{\text{больного}}}{Hct_{\text{ЭСК}}} \times \text{Объем циркулирующей крови.}$$

Объем циркулирующей крови у новорожденных составляет 90 мл/кг массы тела, у детей старшего возраста — 80 мл/кг массы тела.

Таблица 21. Показания к переливанию ЭСК при проведении трансплантации солидных органов
Table 21. Guidelines for red blood cell transfusions in solid organ transplantation

| Концентрация гемоглобина <i>Hemoglobin concentration</i> | Компенсаторный потенциал / факторы риска <i>Compensatory potential / risk factors</i> | Трансфузия ЭСК <i>Need for transfusion</i> | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций <i>Level of evidence, grade of recommendation</i> |
|---|---|---|---|
| ≤ 60 г/л (≤ 3,7 ммоль/л) ≤ 60 g/L (≤ 3,7 mmol/l) | -/- | Да Yes | IC |
| 60–80 г/л (3,7–5,0 ммоль/л) 60–80 g/L (3,7–5,0 mmol/l) | Адекватная компенсация, нет факторов риска <i>Normal compensation, no risk factors</i> | Нет No | IC |
| | Ограниченная компенсация, наличие факторов риска (ишемическая болезнь сердца [ИБС], сердечная недостаточность, цереброваскулярная недостаточность) <i>Insufficient compensation, risk factors (coronary heart disease [CHD], heart failure, cerebrovascular insufficiency)</i> | Да Yes | IC |
| | Симптомы анемической гипоксии: тахикардия, гипотензия, ишемия на электрокардиограмме (ЭКГ), лактатацидоз <i>Symptoms of anemic hypoxia: tachycardia, hypotension, ischemia on ECG, lactic acidosis</i> | Да Yes | IC |
| 80–100 г/л (5,0–6,2 ммоль/л) 80–100 g/L (5,0–6,2 mmol/l) | Симптомы анемической гипоксии: тахикардия, гипотензия, ишемия на ЭКГ, лактатацидоз <i>Symptoms of anemic hypoxia: tachycardia, hypotension, ischemia on ECG, lactic acidosis</i> | Да Yes | IIC |
| > 100 г/л (≥ 6,2 ммоль/л) > 100 g/L (≥ 6,2 mmol/l) | | Нет No | IA |

Примечание. Только концентрация гемоглобина не отражает адекватно доставку кислорода, при гиповолемии гематокрит не отражает степень дефицита эритроцитов, индивидуальные факторы могут стать показанием для отклонения вышеупомянутых рекомендаций.

Note. The concentration of hemoglobin, taken into account exclusively, does not adequately reflect the oxygen delivery. During hypovolemia, hematocrit does not reflect the degree of red blood cell deficiency. Special features may cancel these recommendations.

Таблица 22. Показания к переливанию ЭСК у детей до 4 мес (уровень доказательности I, степень надежности рекомендации I C)
Table 22. Guidelines for red blood cell transfusions in children up to 4 months (IC)

| Возраст (дней) <i>Age (days)</i> | Норма гематокрита <i>Normal haematocrit levels</i> | Показания к трансфузии ЭСК по величине гематокрита или другим показателям <i>Indications for transfusion of RCCs by level of hematocrit, or other parameters</i> | |
|-------------------------------------|---|---|--|
| 1 | 0,56 | < 0,40 | ИВЛ с фракцией кислорода > 40% или Жизнеугрожающие симптомы, связанные с анемией и/или гиповолемией Предполагается хирургическое вмешательство <i>Respiratory support with fraction of inspired oxygen > 40% or Life-threatening symptoms associated with anemia and/or hypovolemia Scheduled surgical intervention</i> |
| < 15 | 0,50 | < 0,35 | |
| 15–28 | 0,45 | < 0,30 | |
| > 28 | 0,40 | < 0,25 | |

Таблица 23. Показания к переливанию ЭСК у детей старше 4 мес [IC]
Table 23. Guidelines for red blood cell transfusions in children over 4 months [IC]

| Показания Guidance | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation |
|--|--|
| <p>Анемия перед операциями и гематокрит < 0,24 Потеря ≥ 25% ОЦК Симптомы анемии с гематокритом < 0,24 Химиотерапия и/или лучевая терапия с гематокритом < 0,24 Кардиологическое или пульмонологическое заболевание с гематокритом < 0,4 Серповидноклеточная анемия или другие наследственные анемии</p> <p><i>Perioperative anemia and hematocrit < 0.24</i> <i>Blood loss ≥ 25% blood volume</i> <i>Anemia symptoms and hematocrit < 0.24</i> <i>Chemotherapy and/or radiotherapy with hematocrit < 0.24</i> <i>Cardiac or pulmonary disease with hematocrit < 0.4</i> <i>Sickle cell anemia or other hereditary anemia</i></p> | <p>IC</p> |

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных с заболеваниями сердца

Переливание эритроцитсодержащих компонентов кардиологическим больным без перенесенного хирургического вмешательства на сердце

Доставка кислорода прямо пропорциональна сердечному выбросу, концентрации гемоглобина и его насыщению кислородом. Поэтому основной целью переливания ЭСК кардиологическим больным со сниженной производительностью сердца и анемией является поддержание оптимального транспорта кислорода и энергетического метаболизма клеток, удовлетворительные показатели которых демонстрируются значениями экстракции кислорода менее 50%, парциального давления кислорода в центральной венозной крови ($p_{cv}O_2$) более 32 мм рт. ст., насыщения гемоглобина кислородом в центральной венозной крови ($Sat_{cv}O_2$) более 60%, концентрацией лактата в артериальной крови менее 2,5 ммоль/л.

Ни в одном из представленных метаанализов, сопоставляющих результаты применения рестриктивной и либеральной тактик трансфузий у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе у реанимационных больных, не выявлено различий в риске 30-дневной смертности [1]: отношение рисков (ОР) = 0,96, доверительный интервал (ДИ) 0,58–1,59, $p = 0,87$; или ОР = 0,86, ДИ 0,7–1,05, $p = 0,13$ [2], как у стабильных (ОР = 1,13, ДИ 0,88–1,46, $p = 0,34$) [2], так и у реанимационных больных (ОР = 0,86, ДИ 0,73–1,01, $p = 0,06$) [2], а также риска возникновения отека легких (ОР = 0,63, ДИ 0,22–1,81, $p = 0,39$) [1, 3].

В отношении развития острых коронарных событий данные противоречивы. Результаты одного метаанализа указывают на увеличение риска их возникновения при рестриктивной тактике (ОР = 1,78, ДИ 1,18–2,7, $p = 0,01$) [1]. Однако другой метаанализ при анализе исследований с низким риском смещения не выявил различий по риску развития острых коронарных событий при использовании разных трансфузионных стратегий (ОР = 1,28, ДИ 0,66–2,49, $p = 0,46$) [4].

Carson et al. [5] отмечено, что применение рестриктивной тактики у больных с острым коронарным синдромом характеризуется суммарным увеличением летальности, частоты инфаркта миокарда и экстренной реваскуляризации миокарда в течение 30 дней (отношение шансов (ОШ) = 2,86, 95% ДИ 1,01–8,12, $p = 0,049$), но после корректировки результатов с учетом возраста больных данные различия исчезали (ОШ = 2,65, 95% ДИ 0,9–7,78, $p = 0,076$).

Метаанализ Ripolles Melchor et al. [2], включавший два исследования определения трансфузионных триггеров у больных с острым коронарным синдромом, показал тенденцию к уменьшению риска летальности при либеральной тактике (ОР = 3,85, ДИ 0,82–18,0, $p = 0,09$).

В рассматриваемых клинических исследованиях использовались разные триггеры для рестриктивной тактики — концентрация гемоглобина 70 или 80 г/л. При определении показаний к трансфузиям ЭСК рекомендуется отдавать предпочтение физиологическим и/или клиническим триггерам. В отличие от концентрации гемоглобина, физиологические триг-

Таблица 24. Рекомендации по переливанию ЭСК кардиологическим больным без перенесенного хирургического вмешательства на сердце
Table 24. Guidelines for red blood cell transfusions for cardiac patients without heart surgery

| Рекомендация Guidance | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation |
|--|--|
| Кардиологическому больному в стабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина более 90 г/л <i>Transfusion is NOT RECOMMENDED for a patient with a heart disease in a stable condition without cardiac surgery while the hemoglobin concentration is above 90 g/L</i> | IIIA |
| Кардиологическому больному в стабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л <i>Transfusion is RECOMMENDED for a patient with a heart disease in a stable condition without cardiac surgery to transfuse the red blood cells while the hemoglobin concentration is below 70 g/L</i> | IA |
| Кардиологическому больному в стабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце при наличии физиологических триггеров ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient with a heart disease in a stable condition without cardiac surgery while the hemoglobin concentration is less than 80 g/L if physiological triggers are present</i> | IIB |
| Кардиологическому больному в нестабильном состоянии без перенесенного в настоящее время хирургического вмешательства на сердце ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient with a heart disease in an unstable condition without cardiac surgery while the hemoglobin concentration is below 100 g/L</i> | IIC |
| Больному с острым коронарным синдромом РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л <i>Transfusion is RECOMMENDED for a patient with acute coronary syndrome if hemoglobin concentration is less than 100 g/L</i> | IA |

геры трансфузий (увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, снижение $p_{cv}O_2$ менее чем до 32 мм рт. ст., снижение $Sat_{cv}O_2$ менее чем до 60%, увеличение концентрации лактата в артериальной крови более чем до 2,5 ммоль/л) объективно отражают баланс между фактическим потреблением кислорода и его доставкой [6–9]. Расширение показаний к трансфузиям ЭСК у больных с физиологическими триггерами производится исходя из положения о большей диссоциации кислорода из гемоглобина в аллогенных эритроцитах при наличии тканевой гипоксии [10]. Физиологические триггеры трансфузий следует отличать от повреждения органов-мишеней, к каковому относится ишемия миокарда. Наличие повреждения органов-мишеней (кардиогенный шок, синдром малого сердечного выброса, кардиогенный отек легких и т. д.) позволяет рассматривать состояние больного как нестабильное и служит поводом к повышению порогового значения концентрации гемоглобина для проведения трансфузий ЭСК (табл. 24). Отказ от трансфузий ЭСК не означает прекращения этиологического и патогенетического лечения анемии, ассоциированной с недостаточностью кровообращения.

References

- Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351.
- Ripolles Melchor J, Casans Frances R, Espinosa A, Martinez Hurtado E, Navarro Perez R, Abad Gurumeta A et al.; EAR Group Anesthesia Evidence Review. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Minerva Anestesiologica*. 2016;82:582–98.
- Docherty AB, Walsh TS. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease. *Crit Care*. 2017;21:61.
- Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354.
- Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;165:964–1.
- Kocsi S, Demeter G, Fogas J, Erces D, Kaszaki J, Molnar Z. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:291–7.

7. Kocsi S, Tanczos K, Molnar Z. ScvO₂ as an alternative transfusion trigger / In: Juffermans N, Walsh T (eds). Transfusion in the intensive care unit. Springer. Cham. 2015.

8. Nemeth M, Tanczos K, Demeter G, Erces D, Kaszaki J, Mikor A et al. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58:611–9.

9. Nasser B, Tageldein M, Al Mesned A, Kabbani M. Effects of blood transfusion on oxygen extraction ratio and central venous saturation in children after cardiac surgery. Ann Saudi Med. 2017;37:31–7.

10. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. Crit Care. 2009;13 Suppl 5:S11.

Переливание эритроцитсодержащих компонентов кардиохирургическим больным

Дооперационная анемия и трансфузии ЭСК независимо друг от друга ухудшают прогноз при лечении кардиохирургических больных. Необходимыми являются дооперационная подготовка больного, верификация причин анемии, ее патогенетическое лечение, а также применение кровосберегающих технологий,

что сопровождается уменьшением объемов переливаний ЭСК. Сравнение рестриктивной и либеральной тактик применения ЭСК не выявило преимуществ ни одной из них в послеоперационном периоде. Novagui-mian et al. [1] не выявили различий как в риске ранней летальности (ОР = 1,39, ДИ 0,48–33,3, $p = 0,09$), так и в риске развития повреждений органов вследствие нарушения доставки кислорода при использовании разных триггеров трансфузий ЭСК (ОР = 1,09, ДИ 0,97–1,22, $p = 0,15$). После внесения Liumbruno et al. [2] поправок в метаанализ Fominskiy et al. [3] различия по риску летальности также отсутствовали (ОР = 0,83, ДИ 0,69–1,0, $p = 0,217$). Однако при отсутствии различий в летальности отмечено увеличение частоты кардиогенного шока у пожилых больных при применении рестриктивной тактики трансфузий ЭСК [4].

Показания к переливанию ЭСК могут быть расширены при наличии физиологических триггеров трансфузий (увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, снижение $p_{cv}O_2$ менее чем до 32 мм рт. ст., снижение $Sat_{cv}O_2$ менее чем до 60%, увеличение концентрации лактата в артериальной крови более чем до

Таблица 25. Рекомендации по переливанию ЭСК кардиохирургическим больным

Table 25. Guidelines for red blood cell transfusions for cardiac surgery patients

| Рекомендация Guidance | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation |
|--|--|
| Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения при отсутствии нарушений гемодинамики НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина более 90 г/л <i>Transfusion is NOT RECOMMENDED for a patient after heart and aorta surgery with cardiopulmonary bypass in the absence of hemodynamic disorders if hemoglobin concentration is more than 90 g/L</i> | IIIA |
| Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения при отсутствии нарушений гемодинамики и физиологических триггеров трансфузий РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л <i>Transfusion is RECOMMENDED for a patient after heart and aorta surgery with cardiopulmonary bypass in the absence of hemodynamic disorders and physiological triggers if hemoglobin concentration is less than 70 g/L</i> | IA |
| Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения при наличии физиологических триггеров трансфузий ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient after heart and aorta surgery with cardiopulmonary bypass in the presence of physiological triggers if hemoglobin concentration is less than 80 g/L</i> | IIB |
| Больному после оперативного вмешательства на сердце и аорте при гемодинамической нестабильности ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л <i>Transfusion is POSSIBLE for a patient after heart and aorta surgery with unstable hemodynamic if hemoglobin concentration is less than 100 g/L</i> | IIC |
| Во время искусственного кровообращения, а также больным, находящимся на системах экстракорпорального обхода сердца (ЭКМО, искусственный желудочек сердца), РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л <i>During cardiopulmonary bypass or extracorporeal cardiac bypass (ECMO, artificial ventricle of the heart) it is RECOMMENDED to transfuse red blood cells at a concentration of hemoglobin less than 70 g/L</i> | IIC |

2,5 ммоль/л) и для больных с нестабильной гемодинамикой (кардиогенный шок, синдром малого сердечного выброса, кардиогенный отек легких и т. д.), а также для больных с послеоперационным ишемическим повреждением органов-мишеней, прежде всего миокарда (неадекватная защита миокарда, повреждение коронарных артерий, неполная реваскуляризация миокарда и т. д.). У этих категорий больных требуется проведение дополнительных исследований для определения порогового значения концентрации гемоглобина или других триггеров трансфузий ЭСК. Значения физиологических триггеров должны рассматриваться вне продолжающегося кровотечения, в условиях нормоволемии и при максимально оптимизированных показателях гемодинамики. Данные рекомендации не распространяются на случаи массивной кровопотери.

Рекомендации по переливанию ЭСК кардиохирургическим больным представлены в табл. 25.

References

1. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus liberal transfusion strategy in the perioperative and acute care settings: a context-specific systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2016;125:46–61.
2. Liembruno GM, Vaglio S, Biancofiore G, Marano G, Mengoli C, Franchini M. Transfusion thresholds and beyond. *Blood Transfus*. 2016;4:123–5.
3. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglio AM, Karaskov A, Galas FR et al. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth*. 2015;115:511–9.
4. Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT, de Almeida JP, Franco RA, Lee Park C et al. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:1314–20.

Переливание эритроцитсодержащих компонентов больным с врожденными пороками сердца

Кратность и объем переливаний ЭСК является фактором, негативно влияющим на продолжительность искусственной вентиляции легких, время пребывания в отделении интенсивной терапии детей после коррекции врожденных пороков сердца [1]. В ретроспективном исследовании Khan et al. [2] трансфузии ЭСК, а не дооперационная анемия определяли тяжесть послеоперационного периода у больных с открытым атриовентрикулярным каналом.

При сравнении длительности госпитализации больных в возрасте от 3 до 30,4 месяца после коррекции нецианотических врожденных пороков сердца в рандомизированном одноцентровом исследовании показано преимущество рестриктивной (триггер — концентрация гемоглобина менее 80 г/л) перед либеральной (триггер — концентрация гемоглобина менее 108 г/л) тактикой [3].

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном на популяции больных в возрасте от 1 до 914 дней, в группе рестриктивной тактики в качестве триггера для переливания ЭСК использовали концентрацию гемоглобина 70 г/л после выполнения анатомической коррекции порока сердца и 90 г/л — после паллиативных вмешательств. В группе либеральной тактики ориентировались на концентрацию гемоглобина 95 г/л после анатомической коррекции и 120 г/л — после паллиативных процедур. Исследование не выявило различий в результатах при использовании рестриктивной или либеральной тактики. Более того, группы на протяжении 10 дней наблюдения не отличались по концентрации лактата и артериальной разнице по кислороду [4].

У детей с единственным желудочком и шунтзависимым легочным кровотоком не отмечено зависимости результатов лечения от более высокой концентрации гемоглобина или большего объема трансфузий [5].

Сопоставление рестриктивной (триггер — концентрация гемоглобина менее 90 г/л) и либеральной (триггер — концентрация гемоглобина менее 130 г/л) тактик трансфузий ЭСК у больных с единственным желудочком после гемодинамической коррекции порока в рандомизированном контролируемом исследовании не выявило клинических преимуществ ни одной из них [6].

У новорожденных с синдромом гипоплазии левого сердца после операции Норвуда большие гематокрит и объем трансфузий не способствовали улучшению результатов лечения [7]. Напротив, более высокий надир гемоглобина на 2–5-е сутки после операции являлся фактором риска ранней летальности, а число трансфузий ЭСК в тот же временной период — фактором риска продолжительности ИВЛ [8]. У новорожденных с шунтзависимой гемодинамикой послеоперационные переливания ЭСК (более 6 мл/кг) связаны с увеличением летальности [9].

Учитывая особенности гемодинамики и частое наличие у больных с врожденными пороками сердца веноартериального шунта, ранее указанные физиологические триггеры (увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, снижение $p_{cv}O_2$ менее чем до 32 мм рт. ст., снижение $Sat_{cv}O_2$ менее чем до 60%) могут быть дополнены целевой концентрацией оксигемоглобина (O_2Hb) (более 80 г/л). Концентрацию оксигемоглобина определяют по формуле:

$$O_2Hb = \frac{Hb \times Sat_aO_2}{100}$$

Рекомендации по переливанию ЭСК больным с врожденными пороками сердца представлены в табл. 26.

Данная формула справедлива при незначительных концентрациях дисгемоглобинов.

References

1. Redlin M, Kukucka M, Boettcher W., Schoenfeld H, Huebler M, Kuppe H et al. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric

Таблица 26. Рекомендации по переливанию ЭСК больным с врожденными пороками сердца
Table 26. Guidelines for red blood cell transfusions for patients with congenital heart defects

| Рекомендация <i>Guidance</i> | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций <i>Level of evidence, grade of recommendation</i> |
|--|---|
| <p>Больным с нецианотическими врожденными пороками сердца старше 28 дней в стабильном состоянии без перенесенной в настоящее время коррекции порока РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л <i>Patients with non-cyanotic congenital heart disease older than 28 days without defect correction in a stable state are RECOMMENDED to receive red blood cell transfusion if hemoglobin concentration is less than 70 g/L</i></p> | <p>IB</p> |
| <p>Больным с нецианотическими врожденными пороками сердца старше 28 дней в нестабильном состоянии без перенесенной в настоящее время коррекции порока, нуждающимся в ИВЛ, инотропных препаратах при наличии физиологических триггеров ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л <i>Patients with non-cyanotic congenital heart disease older than 28 days without defect correction in unstable state, requiring mechanical ventilation and inotropic drugs, in the presence of physiological triggers MAY be transfused with red blood cells if hemoglobin concentration is less than 80 g/L</i></p> | <p>IIC</p> |
| <p>Больным старше 28 дней в стабильном состоянии после анатомической коррекции порока сердца РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 70 г/л <i>For a patients older than 28 days in a stable condition after anatomical correction of the heart defect transfusions are RECOMMENDED if hemoglobin concentration is less than 70 g/L</i></p> | <p>IA</p> |
| <p>Больным старше 28 дней с нестабильным состоянием после анатомической коррекции порока сердца при наличии физиологических триггеров ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 80 г/л <i>Patients older than 28 days after anatomical correction of the heart defect in unstable state in the presence of physiological triggers MAY be transfused if hemoglobin concentration is less than 80 g/L</i></p> | <p>IIB</p> |
| <p>Больным с цианотическими врожденными пороками сердца старше 28 дней без перенесенной в настоящее время коррекции порока РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 90 г/л <i>Patients with cyanotic congenital heart defects without anatomical correction older than 28 days are RECOMMENDED to be transfused if hemoglobin concentration is less than 90 g/L</i></p> | <p>IC</p> |
| <p>Больным старше 28 дней после паллиативной/гемодинамической коррекции порока сердца с шунтзависимой легочной гемодинамикой РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 90 г/л <i>Patients older than 28 days after palliative (hemodynamic) correction of the heart defect with shunt-dependent pulmonary hemodynamics is RECOMMENDED to be transfused if a hemoglobin concentration is less than 90 g/L</i></p> | <p>IA</p> |
| <p>Нестабильному больному с цианотическим врожденным пороком сердца либо после паллиативной/гемодинамической коррекции порока с шунтзависимой легочной гемодинамикой при наличии физиологических триггеров, указывающих на увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, ВОЗМОЖНО переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 100 г/л <i>Unstable patient with cyanotic congenital heart disease or after palliative (hemodynamic) correction with shunt-dependent pulmonary hemodynamics in the presence of physiological triggers, indicating an increase in oxygen extraction of more than 50%, MAY be transfused if hemoglobin concentration is less than 100 g/L</i></p> | <p>IIC</p> |
| <p>Больным младше 28 дней после операции Норвуда при наличии физиологических триггеров, указывающих на увеличение экстракции кислорода более чем до 50%, РЕКОМЕНДУЕТСЯ переливание ЭСК при концентрации гемоглобина менее 120 г/л <i>For patients younger than 28 days after Norwood procedure in the presence of physiological triggers, demonstrating an increase in oxygen extraction more than 50%, it is RECOMMENDED to be transfused if hemoglobin concentration is less than 120 g/L</i></p> | <p>IIB</p> |

- cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:537–42.
2. Khan Z, Natarajan G, Sallaam S, Bondarenko I, Walters HL, Delius R et al. Association between anemia and packed cell transfusion and outcomes of ventricular septal defect and atrioventricular canal repair in children. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:471–8.
3. De Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:2011–9.
4. Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, Henrichs KF, Wang H, Powers KS et al. Outcomes using a conservative versus liberal red blood cell transfusion strategy in infants requiring cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:206–14.
5. Dasgupta R, Parsons A, McClelland S, Morgan E, Robertson MJ, Noel TR et al. Association of haematocrit and red blood cell transfusion with outcomes in infants with shunt-dependent pulmonary blood flow and univentricular physiology. *Blood Transfus.* 2015;13:417–22.
6. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, Powers KS, Eaton M, Lerner NB. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:39–45.
7. Gupta P, King C, Benjamin L, Goodhart T, Robertson MJ, Gossett JM et al. Association of hematocrit and red blood cell transfusion with outcomes in infants undergoing Norwood operation. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:1212–8.
8. Blackwood J, Joffe AR, Robertson CM, Dinu IA, Alton G, Penner K et al. Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up Group. Association of hemoglobin and transfusion with outcome after operations for hypoplastic left heart. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1378–84.
9. Anderson BR, Blancha VL, Duchon JM, Chai PJ, Kalfa D, Bacha EA et al. The effects of postoperative hematocrit on shunt occlusion for neonates undergoing single ventricle palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:947–55.

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у нейрохирургических больных

Введение

При необходимости трансфузий нейрохирургическим больным рекомендуется переливать эритроцитную взвесь, при сенсбилизации к белкам плазмы — отмытые ЭСК, при аллоиммунизации необходимо осуществлять индивидуальный подбор пары «донор—реципиент».

Строгих рекомендаций относительно концентрации гемоглобина, при которой следует начинать трансфузию ЭСС у нейрохирургических больных, нет. Всех нейрохирургических больных условно разделяют на две группы: плановых и экстренных, в каждой группе выделяют подгруппы больных с вероятным риском развития вторичного ишемического повреждения вследствие отека вещества головного мозга, внутричерепной гипертензии, затруднения мозгового крово-

тока вследствие развития вазоспазма и гипоперфузии головного мозга.

Показания к трансфузии ЭСК у нейрохирургических больных

Среди нейрохирургических больных при плановых оперативных вмешательствах к группе высокого риска вторичного повреждения головного мозга относят больных с осложненным послеоперационным течением.

Рекомендация 1. При плановых нейрохирургических вмешательствах вопрос о проведении трансфузии ЭСК может возникнуть в результате острой массивной кровопотери во время операции или в раннем послеоперационном периоде. В этих случаях трансфузию ЭСК выполняют при снижении концентрации гемоглобина крови до менее 80 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

Рекомендация 2. Рекомендуемый порог концентрации гемоглобина для трансфузии ЭСК у плановых нейрохирургических больных с неосложненным течением в послеоперационном периоде составляет 80 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

Рекомендация 3. При осложненном течении раннего послеоперационного периода у плановых нейрохирургических больных рекомендуемый порог концентрации гемоглобина для трансфузии ЭСК составляет 90 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

Осложненным течением раннего послеоперационного периода у плановых нейрохирургических больных считаются:

1. Необходимость в проведении продленной ИВЛ.
2. Развитие артериальной гипотензии, требующей использования катехоламинов.
3. Нарастание неврологической симптоматики (парезы, параличи, фокальный неврологический дефицит).
4. Снижение уровня бодрствования по сравнению с исходным уровнем (снижение по шкале комы Глазго на 2 балла и более).
5. Патологические изменения по данным компьютерной томографии (признаки внутричерепной гипертензии, отека вещества головного мозга, дислокации, наличие масс-эффекта).

Среди экстренных нейрохирургических больных выделяют группу с высоким риском развития вторичного церебрального повреждения, в основе которого лежат те же механизмы (отек, масс-эффект, дислокация, церебральная гипоперфузия, внутричерепная гипертензия, вазоспазм церебральных сосудов, артериальная гипотензия и др.). К этой группе относят больных с острым церебральным повреждением: острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу, внутричерепными кровоизлияниями нетравматической этиологии, тяжелой черепно-мозговой трав-

мой с нарушением сознания по шкале комы Глазго 8 и менее баллов: больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм (тяжесть состояния по шкале Ханта—Хесса III—V степени) [1, -3].

Рекомендация 4. У экстренных нейрохирургических больных с высоким риском развития вторичного церебрального повреждения и при наличии признаков внутричерепной гипертензии по данным инвазивного мониторинга, компьютерной томографии, клинико-неврологической картине и/или при диагностике церебрального вазоспазма (отсроченной церебральной ишемии) концентрация гемоглобина должна быть не ниже 90 г/л. При концентрации гемоглобина крови ниже 90 г/л выполняется трансфузия ЭСК (для больных с субарахноидальными кровоизлияниями *уровень доказательности III, степень надежности рекомендации D* [4—8], для пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой *уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*) [9—11].

Рекомендация 5. При развитии внутричерепной гипертензии (внутричерепное давление выше 20 мм рт. ст.), устойчивой к консервативной терапии (гипнотики, наркотические препараты, гипервентиляция, гиперосмолярные растворы, наружное ликворное дренирование), которая сопровождается снижением церебрально-перфузионного давления до менее чем 60 мм рт. ст., снижением сатурации гемоглобина кислородом в луковице внутренней яремной вены ($Sv_jO_2 < 55\%$) и/или напряжения кислорода в веществе головного мозга ($PbrO_2 < 20$ мм рт. ст.), трансфузию ЭСК рекомендуется проводить при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

Рекомендация 6. При развитии церебрального вазоспазма (отсроченной церебральной ишемии) у больных с субарахноидальным кровоизлиянием и тяжестью состояния по шкале Ханта—Хесса III—V степеней, устойчивого к проводимой консервативной терапии (повышение церебрально-перфузионного давления (ЦПД) до более чем 70 мм рт. ст. или систолического артериального давления до более чем 100—110 мм рт. ст.), трансфузию ЭСК рекомендуется выполнять при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D*).

Решение о трансфузии ЭСК принимается консилиумом из четырех врачей (анестезиолог-реаниматолог; нейрохирург; невропатолог; трансфузиолог) на основании комплекса данных нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с возможными режимами перфузии и ангиографии), клинико-неврологической картины, инструментального обследования (транскраниальная доплерография), данных мультимодального нейромониторинга (внутричерепное давление, ЦПД, Sv_jO_2 , $PbrO_2$).

Критерии церебрального вазоспазма [1]:

1. Уменьшение диаметра сосудов при сравнении с исходным диаметром по данным церебральной субтракционной ангиографии.
2. Повышение средней линейной скорости кровотока в передней или средней мозговых артериях до > 200 см/сек, индекс Линденгарда больше 3 или повышение линейной скорости кровотока до > 50 см /сек в передней или средней мозговых артериях в течение 24 часов по данным транскраниальной доплерографии.

Критерии отсроченной церебральной ишемии [1]: развитие нового фокального дефицита или снижение показателя по шкале комы Глазго на 2 и более балла от исходного уровня (или увеличение на 2 и более балла по шкале NIHSS в течение 2 часов), которые связаны с церебральным вазоспазмом, по данным транскраниальной доплерографии и/или церебральной субтракционной ангиографии.

Рекомендация 7. Для больных с закрытой черепно-мозговой травмой нет показаний для трансфузии ЭСК при снижении концентрации гемоглобина до менее 100 г/л. Трансфузия ЭСК, ориентированная на концентрацию гемоглобина свыше 100 г/л, ассоциирована с высоким риском тромбоэмболических осложнений и вероятностью трансформации контузионных очагов вещества мозга (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*).

Критерии эффективности трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у нейрохирургических больных

Поскольку большинство нейрохирургических больных, которым проводятся трансфузии ЭСК, находятся в бессознательном состоянии, клинические критерии эффективности трансфузии ЭСК практически не используются. Исключение составляют больные с субарахноидальными кровоизлияниями и тяжестью состояния по шкале Ханта—Хесса III степени при развитии клинических признаков вазоспазма, у которых в ответ на проводимую интенсивную терапию достигнут регресс неврологической симптоматики. В остальных случаях критерием эффективности трансфузии ЭСК являются данные нейромониторинга: стабилизация АД (систолическое артериальное давление больше 100—110 мм рт. ст.), повышение ЦПД до более чем 70 мм рт. ст., увеличение параметров церебральной оксигенации и метаболизма головного мозга (повышение Sv_jO_2 до более чем 55%, $PbrO_2$ до более чем 20 мм рт. ст., отношение лактат/пируват меньше 40).

Возможные осложнения трансфузий ЭСК у нейрохирургических больных

Различают общие и церебральные осложнения. Общие осложнения не отличаются от осложнений, которые связаны с трансфузией ЭСК реципиентам с другими нозологиями. У нейрохирургических больных могут

возникнуть церебральные осложнения, ассоциированные с трансфузией ЭСК. Либеральная тактика трансфузий ЭСК (трансфузии ЭСК при снижении концентрации гемоглобина до менее 100 г/л) может ухудшать исходы при черепно-мозговой травме и провоцировать трансформацию первичных очагов ушиба мозгового вещества за счет локальных воспалительных реакций, дисфункции эндотелия сосудов и нарушения микроциркуляции в веществе мозга [9–14].

References

1. Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711–37. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
2. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15:211–40. doi:10.1007/s12028-011-9605-9
3. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24:S1–106.
4. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:10:CD002042.
5. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16:R54. doi:10.1186/cc11293
6. Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:1275–81. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527911
7. Kurtz P, Helbok R, Claassen J, Schmidt JM, Fernandez L, Stuart RM et al. The effect of packed red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24:118–21. doi:10.1007/s12028-015-0180-3
8. Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Derdeyn CP, Diringier MN. Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2012;116:648–56. doi:10.3171/2011.9.JNS11691
9. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:36–47. doi:10.1001/jama.2014.6490
10. Vedantam A, Yamal JM, Rubin ML, Robertson CS, Gopinath SP. Progressive hemorrhagic injury after severe traumatic brain injury: effect of hemoglobin transfusion thresholds. *J Neurosurg*. 2016;125:1229–34.
11. Yamal JM, Rubin ML, Benoit JS, Tilley BC, Gopinath S, Hannay HJ et al. Effect of hemoglobin transfusion threshold on cerebral hemodynamics and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2015;32:1239–45. doi:10.1089/neu.2014.3752
12. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993;269:3024–9.
13. Morisaki H, Sibbald WJ. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin*. 2004;20:213–23.
14. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg*. 1999;178:570–2.

Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов у больных с хронической болезнью почек

Определение анемии у больных с хронической болезнью почек

Анемией у больных с хронической болезнью почек (ХБП) следует считать концентрацию гемоглобина крови [1]:

- < 115 г/л у взрослых женщин;
- < 135 г/л у взрослых мужчин;
- < 120 г/л у пожилых мужчин и женщин старше 70 лет.

При концентрации гемоглобина ниже указанных значений требуется проведение диагностических мероприятий для уточнения причин развития анемии. Анемия выявляется у 25% больных с ХБП на доазотемической стадии. При концентрации сывороточного креатинина более 450 мкмоль/л анемия выявляется у всех больных.

Причины анемии у больных с хронической болезнью почек (диализная стадия)

Причинами анемии у больных с ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом, могут являться [1, 2]:

- недостаток выработки эндогенного эритропоэтина;
- уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения;
- дефицит железа;
- потеря крови во время процедур заместительной почечной терапии;
- ятрогенные эксфузии при диагностических манипуляциях;
- хронические кровопотери;
- гемолиз, инициированный в процессе процедур заместительной почечной терапии:

- прямой контакт крови с чужеродной поверхностью;
- перфузия крови;
- высокое давление крови в экстракорпоральном контуре;
- действие примесей в воде для гемодиализа или веществ, используемых для дезинфекции и декальцификации диализной аппаратуры;
- гипофосфатемия;
- гипоосмолярность;
- изменение обмена липидов мембраны эритроцитов и ускорение их разрушения.

Срок жизни нормальных эритроцитов составляет 100–120 суток, при уремии он сокращается до 80 су-

ток. Применение различных методов гемодиализа не позволяет нормализовать время полужизни эритроцитов, однако в сыворотке здоровых лиц продолжительность жизни эритроцитов больных с ХБП нормализуется, поскольку уменьшение времени полужизни обусловлено не дефектом эритроцитов, а их уремическим окружением. В развитии анемии у больных с ХБП имеют значение кровопотери, обусловленные как гемодиализом (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы), так и скрытыми кровопотерями в желудочно-кишечном тракте, которые могут быть вызваны уремическим гастритом, дефектом тромбоцитов, применением гепарина. Лечение гемодиализом, уменьшая содержание уремических токсинов в сыворотке, ингибиторов эритропоэза, положительно влияет на продукцию эритроцитов. Для уремии характерен как абсолютный, так и относительный дефицит эндогенного эритропоэтина. В физиологических условиях поддерживается обратная зависимость между содержанием гемоглобина и синтезом эндогенного эритропоэтина. На ранних стадиях ХБП почки сохраняют способность к синтезу и высвобождению эритропоэтина в ответ на анемию. Для поздних стадий ХБП характерна диссоциация между концентрацией гемоглобина крови и ренальной продукцией эритропоэтина вследствие нарушения взаимодействия интерстициальных фибробластов, капилляров и тубулярных клеток, необходимых для обеспечения нормального гемопоэза [1].

Основные причины развития анемии у больных ХБП — это недостаток выработки эндогенного эритропоэтина, уменьшение срока жизни эритроцитов. Нефрогенная анемия является гипорегенераторной, эритропоэтиндефицитной, с признаками гемолиза и дефицита железа.

Целевые концентрации гемоглобина крови при лечении анемии у больных с хронической болезнью почек

Целью лечения анемии у больных с ХБП является повышение концентрации гемоглобина до 100–120 г/л. Это относится как к больным в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным, получающим лечение гемодиализом и перенесшим трансплантацию почки [1].

Трансфузии ЭСК больным с хронической болезнью почек

Показания к трансфузии ЭСК как метода лечения почечной анемии больным ХБП в стабильном состоянии ограничены (рис. 1). Трансфузии ЭСК проводят при кровотечениях, резистентности к действию стимуляторов эритропоэза, противоопухолевом лечении, гемоглобинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии. Рандомизированных клинических исследований, оценивающих трансфузии ЭСК в качестве

первой линии лечения анемии у больных с ХБП, мало. Преобладают наблюдательные исследования.

Риски трансфузий эритроцитосодержащих компонентов у больных с хронической болезнью почек

Риски, связанные с трансфузией ЭСК, включают в себя гиперкалиемию, перегрузку жидкостью, токсичность цитрата (метаболический алкалоз и гипокальциемия), гипотермию, коагулопатию, иммунологически опосредованные трансфузионные реакции, включая связанное с трансфузией острое легочное повреждение и перегрузку железом, сенсбилизацию по системе HLA [3].

Больные с ХБП и анемией могут быть зависимы от переливаний ЭСК в течение длительного времени, что приводит к гемосидерозу. Около 200 мг железа вводится с каждой дозой эритроцитов, это железо освобождается из гемоглобина введенных эритроцитов и метаболизируется после распада клеток. Гемосидероз может приводить к повреждению органов, когда доза введенного железа приближается к 15–20 г, это количество содержится в 75–100 дозах эритроцитов. У больных с ХБП при проведении трансфузий ЭСК высок риск сенсбилизации по системе HLA. Больные с ХБП, получавшие трансфузии ЭСК, имели риск реакции на панели лимфоцитотоксического теста более 80%, что в 2,4 раза больше, чем у не получавших трансфузий ЭСК. Риск сенсбилизации уменьшается при применении антилейкоцитарных фильтров. Среднее время ожидания трансплантации почки у больных, получавших трансфузии ЭСК, было на 2 месяца дольше, чем у не получавших [4].

Более выраженная реакция на панелях лимфоцитотоксического теста ассоциируется с более длительным ожиданием совместимого органа, а в ряде случаев может сделать трансплантацию почки невозможной. Время ожидания почечного трансплантата у больных с ХБП, не сенсбилизированных по системе HLA, меньше, чем у больных, сенсбилизированных по системе HLA (соответственно, медиана 2,5 года при реакции 1–19% и 4,3 года при реакции 20–79%). Переливание ЭСК больным с ХБП ассоциируется с пятикратным увеличением риска смерти в период нахождения больных с ХБП в «листе ожидания» и с уменьшением шансов на трансплантацию почки в первые 5 лет на 11% [4]. Наличие предсуществующих HLA-антител у реципиентов почечного трансплантата связано с увеличенным риском ранней и поздней потери органа. Предсуществующие донорспецифические HLA-антитела, выявляемые моноантигенным методом, связаны с большей частотой опосредованных антителами отторжений и худшей выживаемостью трансплантата.

Рекомендации по переливанию ЭСК больным ХБП представлены в табл. 27.

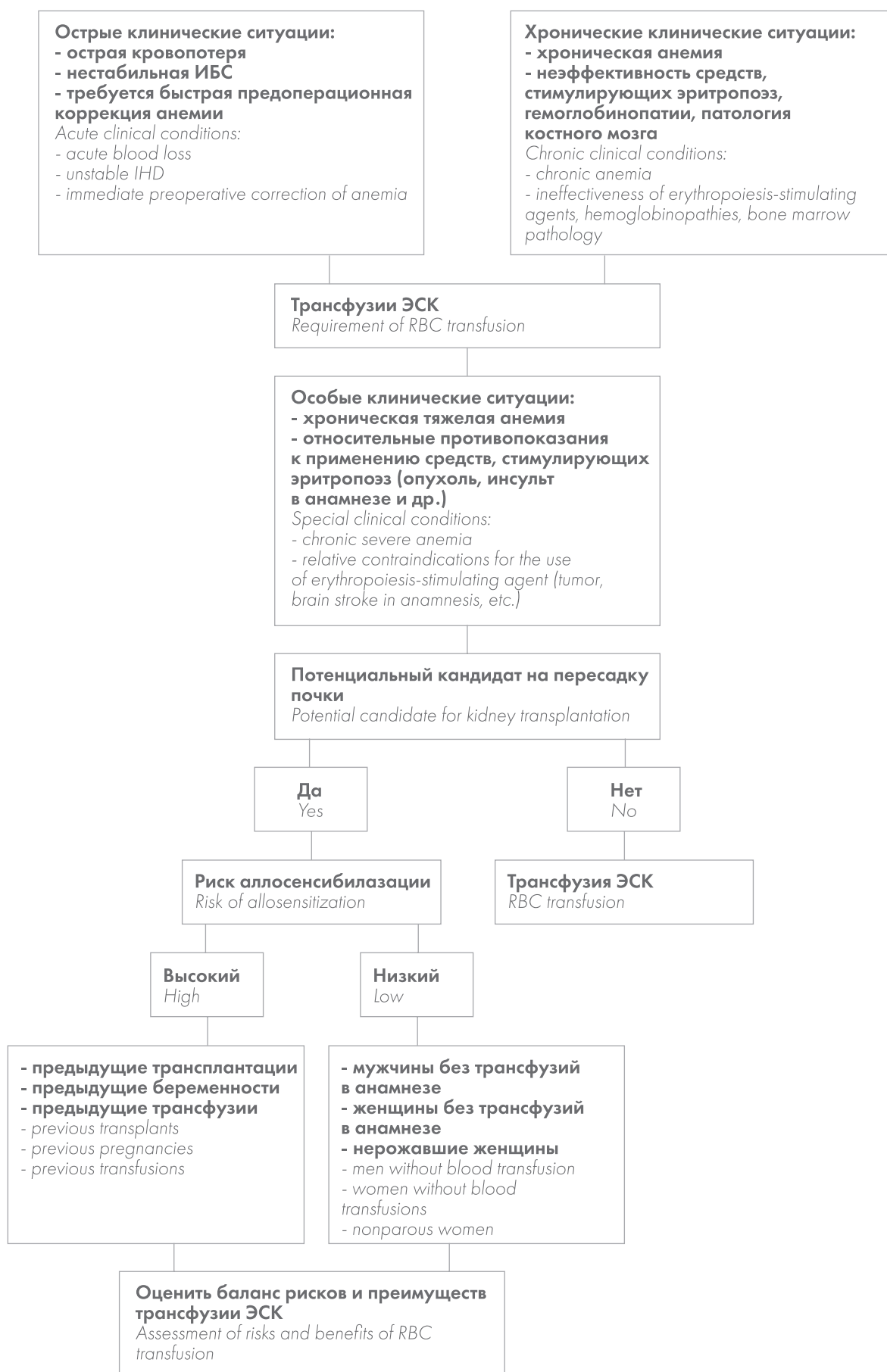


Рисунок 1. Алгоритм использования трансфузии ЭСК у больных ХБП.
Figure 1. Algorithm of red blood cell transfusion in patients with chronic kidney disease.

Таблица 27. Рекомендации по переливанию ЭСК больным ХБП
Table 27. Guidelines for red blood cell transfusions for patients with chronic kidney disease

| Рекомендация Guidance | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation |
|---|--|
| <p>Необходимо регулярно исследовать концентрацию гемоглобина крови у больных ХБП для скрининга анемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ежегодно у больных с 3 стадией ХБП; - дважды в год у больных с 4–5 стадиями ХБП, которым не проводится гемодиализ [5] <p><i>Haemoglobin concentrations should be routinely measured to screen for anaemia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - at least annually in patients with CKD G3; - at least twice a year in patients with CKD G4–5 not on dialysis [5] | IIB |
| <p>ХБП должна рассматриваться как возможная причина анемии, если СКФ у больных менее 60 мл/мин/1,73 м². Это наиболее вероятно при СКФ менее 30 мл/мин /1,73 м² (<45 мл/мин /1,73 м² у больных с сахарным диабетом), если нет других установленных причин анемии (кровопотери, дефицита фолиевой кислоты или витамина В₁₂) [5]</p> <p><i>CKD should be considered as a possible cause of anaemia when the glomerular filtration rate (GFR) is < 60 ml/min /1.73 m². It is more likely to be the cause if the GFR is < 30 ml/min/1.73 m² (< 45 ml/min/1.73 m² in patients with diabetes) and no other cause, e.g. blood loss, folic acid or vitamin B₁₂ deficiency, is identified [5]</i></p> | IIB |
| <p>Целевая концентрация гемоглобина для всех больных с ХБП рекомендована в диапазоне 100–120 г/л. Приближаться к верхней границе концентрации гемоглобина крови рекомендуется больным:</p> <ul style="list-style-type: none"> - из группы низкого риска (молодые, без выраженной сердечно-сосудистой патологии); - с ишемической болезнью сердца, у которых снижение концентрации гемоглобина приводит к усугублению симптомов ишемии; - которые при более высоких значениях концентрации гемоглобина крови отмечают улучшение качества жизни [1] <p><i>Target haemoglobin concentrations for all CKD patients is recommended in the ranges 100–120 g/l. High level of this ranges is recommended:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - for low grade risk patients (young, without cardiovascular pathology); - for patients with coronary artery disease; - who are likely to benefit from high Hb concentration in terms of quality of life [1] | IVC |
| <p>Рекомендуется избегать трансфузии ЭСК у больных ХБП, чтобы минимизировать у них риск осложнений, обусловленных трансфузиями [5, 6]</p> <p><i>We recommend avoiding red cell transfusions in patients with CKD to minimize transfusion-associated risks [5, 6]</i></p> | IB |
| <p>Трансфузии ЭСК больным с ХБП при анемии рекомендованы при снижении концентрации гемоглобина < 70 г/л:</p> <ul style="list-style-type: none"> - при проведении или после хирургических вмешательств; - при наличии симптомов, обусловленных анемией; - при резистентности к терапии или высоком риске терапии средствами, стимулирующими эритропоэз <p><i>In anaemic CKD patients RBC transfusions are recommended if hemoglobin concentration < 70 g/l:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - perioperative hemoglobin correction is required; - there are anemia symptoms; - there is erythropoietin hyporesponsiveness or the risk of adverse events related to erythropoietin therapy | IIC |
| <p>Решение о трансфузии ЭСК у больных с ХБП и неострой анемией не должно основываться только на концентрации гемоглобина, но должно также учитывать симптомы, вызванные анемией [5]</p> <p><i>The decision to transfuse a CKD patient with nonacute anemia should not be based on any arbitrary Hb threshold, but should be determined by the occurrence of symptoms caused by anemia [5]</i></p> | IIC |
| <p>В связи с опасностью водно-электролитных нарушений трансфузии ЭСК больным с ХБП целесообразно проводить во время процедуры заместительной почечной терапии</p> <p><i>In CKD patients red cell transfusions should be performed during renal replacement therapy to avoid volume overload and electrolyte disturbances</i></p> | IVC |

Таблица 27 (окончание). Рекомендации по переливанию ЭСК больным ХБП
Table 27 (ending). Guidelines for red blood cell transfusions for patients with chronic kidney disease

| Рекомендация Guidance | Уровень доказательности, степень надежности рекомендаций Level of evidence, grade of recommendation |
|---|--|
| <p>Трансфузии ЭСК больным с ХБП рассматриваются в качестве метода лечения хронической анемии лишь при неэффективности терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при гемоглобинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии костного мозга, противоопухолевом лечении [1] <i>Red cell transfusions should be considered as method of choice for the treatment of chronic anemia in CKD patients only if ESA therapy is ineffective (e. g., hemoglobinopathies, bone marrow failure, partial red cell aplasia, antitumor therapy etc.) [1]</i></p> | IVC |
| <p>У больных с ХБП, которым планируется проведение трансплантации почки, рекомендуется избегать трансфузии ЭСК для минимизации риска аллосенсибилизации [5, 6] <i>We recommend avoiding red cell transfusions in patients eligible for kidney transplantation to minimize the risk of allosensitization [5, 6]</i></p> | IA |

Литература

1. Шило ВЮ, Добронравов ВА, Земченков АЮ, Гуревич КЯ, Лысенко ЛВ, Ермоленко ВМ и др. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2016;18:19–34.
 Остальные источники см. в References.

References

1. Shilo VYu, Zemchenkov AYu, Gurevich KYa, Dobronravov VA, Lysenko LV, Ermolenko VM et al. Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and dialysis*. 2016;18:19–34.
 2. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631–4. doi: 10.1681/ASN.201111078
 3. Hauber B, Caloyer J, Posner J, Brommage D, Tzivelekis S, Pollock A. Hemodialysis patients preferences for the management of anemia. *BMC Nephrol*. 2017;18:253. doi: 10.1186/s12882-017-0664-9
 4. Obrador GT, Macdougall IC. Effect of red cell transfusions on future kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:852–60. doi: 10.2215/CJN.00020112
 5. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 2017;18:345. doi: 10.1186/s12882-017-0688-1
 6. Drueke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int*. 2012;82:952–60. doi: 10.1038/ki.2012.270

Клиническое использование ЭСК у больных с сепсисом и септическим шоком

Введение

Переливание ЭСК больным с сепсисом и в критических состояниях изучено в ряде крупных исследований — ABC [1], CRIT [2], TRICC [3], TRISS [4]. Ни в одном из них не удалось показать благоприятный эф-

фект трансфузии ЭСК при поддержании концентрации гемоглобина крови выше 70 г/л.

Тактика трансфузионной терапии в Европе была изучена в многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) [1], включавшем 3534 больных из 146 стран Западной Европы. Показано, что 36,67% больных, поступивших в отделения реанимации, имели концентрацию гемоглобина ниже 100 г/л. Трансфузии ЭСК были выполнены у 37% больных. В целом по группе перед трансфузией ЭСК концентрация гемоглобина была 84 г/л, при острых кровотечениях — 85 г/л, при ИБС — 82 г/л. Большая частота трансфузий ЭСК ассоциировалась с более длительным пребыванием в отделении реанимации: те, кому переливали ЭСК, находились в отделении реанимации в среднем 7,2 дня, а те, кому не переливали, — 2,6 дня ($p < 0,01$), с большей органной дисфункцией по шкале SOFA, а также с большей смертностью: у тех, кому переливали ЭСК, — 29%, у тех, кому не переливали, — 14,9% ($p < 0,01$) [1].

В исследовании CRIT [2] трансфузии ЭСК были изучены у 4892 больных в критических состояниях в 284 отделениях реанимации и интенсивной терапии 213 стационаров США. Средняя концентрация гемоглобина у больных была 110 г/л. За время пребывания в реанимационном отделении концентрация гемоглобина снижалась. Трансфузии ЭСК получили 90% больных с концентрацией гемоглобина ниже 90 г/л. У больных с концентрацией гемоглобина ≤ 80 г/л чаще наблюдались нестабильная гемодинамика, сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, в то время как у больных с концентрацией гемоглобина ≥ 120 г/л чаще встречались респираторные и кардиоваскулярные проблемы. Мультивариантный анализ показал, что большее количество перелитых доз ЭСК ассоциировалось с более длительным пребыванием в отделении реанимации и в

стационаре. С большей смертностью ассоциировались концентрация гемоглобина ниже 90 г/л, переливание ЭСК со сроком хранения более 2 недель. Переливание ЭСК ассоциировалось со значимым увеличением риска смерти (скорректированный коэффициент смертности 1,65; 95% ДИ 1,35—2,03; $p < 0,001$) [2].

В проспективном исследовании TRICC [3] изучена потребность в переливании ЭСК за 6-месячный период у 176 больных в критических состояниях. Переливание ЭСК понадобилось 52% больных. Средняя концентрация гемоглобина до трансфузии была 7,8 (от 7,4 до 8,4) г/л. В целом потребность в ЭСК за время пребывания в реанимационном отделении составила 0,47 доз/сут [3].

В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании TRISS [4] 998 больных с септическим шоком были рандомизированы в зависимости от порога для трансфузии ЭСК, определяемого по концентрации гемоглобина, — 70 г/л (502 больных) и 90 г/л (496 больных). В группе с низким порогом было выполнено 1545 трансфузий ЭСК, в группе с высоким порогом — 3088 трансфузий. Спустя 90 дней после рандомизации смертность в группе с низким порогом составила 43%, с высоким порогом — 45%. Не было различий между группами в частоте ишемических атак, в проценте дней, когда больные не нуждались в вазопрессорах, ИВЛ, заместительной почечной терапии [4].

Рекомендации по клиническому применению ЭСК у больных с сепсисом и септическим шоком

Рекомендация 1. У больных с сепсисом в отсутствие ишемии миокарда, ишемической болезни сердца, выраженной гипоксемии и острой кровопотери трансфузия ЭСК осуществляется при концентрации гемоглобина крови ниже 70 г/л, целевая концентрация гемоглобина крови 79—90 г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации B*).

Рекомендация 2. Хотя оптимальная концентрация гемоглобина крови у больных с сепсисом не установлена, концентрация гемоглобина 70—90 г/л не приводит к большей смертности, чем концентрация 100—120 г/л [1]. Нет значимых различий в 30-дневной смертности у больных с сепсисом и септическим шоком при указанных выше концентрациях гемоглобина (22,8 и 29,7% соответственно; $p = 0,36$) [1, 3]. Переливание ЭСК у септических больных повышает доставку кислорода, но при этом не повышается его потребление [5—8].

References

1. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA. 2002;288: 1499—507.
2. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham EM et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill — current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004;32:39—52.

3. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999;340:409—417.
4. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med. 2014;371:1381—91. doi: 10.1056/NEJMoa1406617
5. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA. 1993;269:3024—9.
6. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. Crit Care Med. 1993;21:1312—8.
7. Fernandes CJ Jr., Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. Crit Care. 2001;5:362—7.
8. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580—637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af

Сведения об авторах

Аксельрод Борис Альбертович (Boris Akselrod), д. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации II, врач анестезиолог-реаниматолог высшей аттестационной категории, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»

Балашова Екатерина Николаевна (Ekaterina Balashova), к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, педиатр отделения реанимации и интенсивной терапии имени профессора А. Г. Антонова, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

Баутин Андрей Евгеньевич (Andrey Bautin), д. м. н., заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, доцент, врач высшей категории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Баховадинов Бурхонидин Баховадинович (Burkxonidin Bakhovadinov), д. м. н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Бирюкова Людмила Семеновна (Lyudmila Biryukova), заведующая отделением гемодиализа и полиорганной патологии, врач-нефролог, профессор, ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России»

Буланов Андрей Юльевич (Andrey Bulanov), д. м. н., руководитель консультативной трансфузиологической бригады, профессор, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»

Быстрых Оксана Анатольевна (Oksana Bystrykh), к. м. н., заведующая отделением трансфузионной иммунологии и заготовки компонентов крови, врач-трансфузиолог, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

Виноградова Мария Алексеевна (Maria Vinogradova), к. м. н., заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

Галстян Геннадий Мартинович (Gennadii Galstyan), д. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Гапонова Татьяна Владимировна (Tatiana Gaponova), к. м. н., заместитель генерального директора по трансфузиологии, заведующая отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования, главный внештатный специалист-трансфузиолог Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Головкина Лариса Леонидовна (Larisa Golovkina), д. м. н., заведующая лабораторией трансфузиологической иммуногематологии, врач-иммуногематолог клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Гороховский Вадим Семенович (Vadim Gorokhovskiy), к. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

Еременко Александр Анатольевич (Aleksandr Eremenko), д. м. н., заведующий отделением кардиореанимации, профессор, член-кор. РАН, ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б. В. Петровского»

Жибурт Евгений Борисович (Evgeniy Zhiburt), д. м. н., заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови НМХЦ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессор, врач-трансфузиолог высшей категории, ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Журавель Сергей Владимирович (Sergey Zhuravel), д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины, заведующий научным отделом анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ

Кохно Алина Владимировна (Alina Kokhno), к. м. н., врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кузьмина Лариса Анатольевна (Larisa Kuzmina), к. м. н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кулабухов Владимир Витальевич (Vladimir Kulabukhov), к. м. н., руководитель отдела анестезиологии-реанимации, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России

Купряшов Алексей Анатольевич (Alexey Kupryashov), д. м. н., заведующий отделением переливания крови, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России

Лубнин Андрей Юрьевич (Andrei Lubnin), д. м. н., проф., заведующий отделением анестезиологии-реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

Мазурок Вадим Альбертович (Vadim Mazurok), д. м. н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Меньшугин Иван Николаевич (Ivan Menshugin), врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Минеева Наталья Витальевна (Natalia Mineeva), д. б. н., профессор, руководитель лаборатории изосерологии ФГБУ Рос НИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

Михайлова Елена Алексеевна (Elena Mihailova), д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела интенсивной высокодозной химиотерапии гемо-

бластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России»

Никитин Евгений Александрович (Evgeniy Nikitin), д. м. н., заведующий дневным стационаром гематологии (гематологии, химиотерапии и онкологии), ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ»

Оловникова Наталья Ивановна (Natalia Olovnikova), к. б. н., ведущий научный сотрудник, биолог-биохимик, лаборатория физиологии кроветворения, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Ошоров Андрей Васильевич (Andrey Oshorov), д. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, отдел анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии с отделениями (отделение реанимации и интенсивной терапии), ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

Певцов Дмитрий Эдуардович (Dmitrii Pevtsov), руководитель отделения переливания крови ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России

Попцов Виталий Николаевич (Vitaliy Poptsov), д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В. И. Шумакова» Минздрава России

Рогачевский Олег Владимирович (Oleg Rogachevskiy), д. м. н., трансфузиолог, акушер-гинеколог, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

Салимов Эмин Львович (Emin Salimov), врач-трансфузиолог, доцент, заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Титков Константин Валентинович (Konstantin Titkov), к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог отделения хирургии новорожденных, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

Трахтман Павел Евгеньевич (Pavel Trakhtman), д. м. н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, врач-трансфузиолог, профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Троицкая Вера Витальевна (Vera Troitskaya), к. м. н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Федорова Татьяна Анатольевна (Tatiana Fedorova), д. м. н., руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, профессор, ФГБУ «НМИЦ АПП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

Фидарова Залина Таймуразовна (Zalina Fidarova), к. м. н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Цветаяева Нина Валентиновна (Nina Tsvetaeva), к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Чжао Алексей Владимирович (Alexey Chzhao), д. м. н., руководитель центра абдоминальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России

Шестаков Евгений Андреевич (Evgeniy Shestakov), д. м. н., заведующий отделением переливания крови, врач-трансфузиолог высшей категории, профессор, доцент, ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России