



Новые рекомендации по переливанию эритроцитов: что учесть службе трансфузиологии

Евгений Борисович Жибурт

заведующий кафедрой трансфузиологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, профессор, д. м. н.,

Хадиджат Сайпулаевна Танкаева

главный врач Республиканской станции переливания крови, Махачкала,

Евгений Андреевич Шестаков

доцент, профессор кафедры трансфузиологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, д. м. н.

Опубликованы рекомендации «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови по переливанию эритроцитов» [1]. Рекомендации содержат характеристику эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, а также 10 разделов о переливании эритроцитов в акушерстве, у новорожденных, при острой массивной кровопотере и других случаях. По просьбе редакции ведущие трансфузиологи страны рассказали, как применить новые рекомендации при разработке локальных нормативных актов, представили свои замечания и вопросы.

Что нового

1. Правила заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови* содержат описание 11 видов эритроцитсодержащих трансфузионных сред.

* Утверждены постановлением Правительства от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства РФ».

Фактически к применению рекомендуют 4 вида донорских эритроцитов:

- ~ эритроцитная взвесь лейкодеплецированная;
- ~ эритроцитная взвесь лейкодеплецированная, облученная;
- ~ отмытые эритроциты;
- ~ криоконсервированные эритроциты.

2. Важно, что лейкоредукция (лейкодеплегия) рекомендована как обязательная процедура обработки клеточных компонентов крови.

Реципиентам эритроцитов не нужны донорские: 1) лейкоциты, удаляющиеся при лейкодеплеции и 2) плазма, замещаемая добавочным раствором. Ни в одном из 10 клинических разделов не рекомендуют эритроцитную массу. Этот устаревший компонент нужно исключить из нашей практики.

Лейкодеплецию нужно проводить на станции переливания крови (СПК) в первые 24 часа после заготовки. Лейкодеплецированные эритроциты переливают через обычный фильтр (диаметр 170–200 мкм).

При переливании лейкодеплецированных эритроцитов не нужны ни микроагрегатные, ни лейкоцитарные прикроватные фильтры.

3. В разных разделах рекомендаций советуют подбирать доноров, кровь которых не содержит антител к цитомегаловирусу (ЦМВ). Обратите внимание на важную рекомендацию 7 (с. 413), согласно которой при использовании лейкоредуцированных эритроцитов специальный подбор ЦМВ-отрицательных доноров не нужен. Цитомегаловирусы содержатся внутри лейкоцитов и удаляются при лейкодеплеции.

Облучение – способ профилактики болезни «трансплантат против хозяина». Важно при переливании крови: 1) иммунокомпromетированным больным и 2) доноров-родственников.

4. Отмывание используют при тяжелой аллергии к белкам аллогенной плазмы.

5. Криоконсервирование – способ сохранить эритроциты редких групп крови.

6. Перспективным представляется учет возрождающегося в мире интереса к переливанию цельной крови.

Виды эритроцитсодержащих компонентов крови

Спорный тезис. «Переливание эритроцитсодержащих компонентов (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». Цитируемая статья содержит описание поискового исследования мониторинга переливания крови с применением околоинфракрасной спектроскопии. Авторы обращают внимание на поисковый характер и методические ограничения исследования.

Ложные тезисы. 1. «Отмывание эритроцитов обычно выполняют с применением 0,9% натрия хлорида с добавлением небольшого количества глюкозы». Ничего к отмывающему 0,9% раствору хлорида натрия добавлять не надо. 2. «Количество остаточной плазмы зависит от протокола отмывания». Любой протокол должен приводить к получению стандартного продукта, со стандартным содержанием белка в конечной надосадочной жидкости – не более 0,5 г в дозе. 3. О возможности увеличения срока хранения отмывтых эритроцитов «в соответствии с валидированной процедурой».

При использовании автоматического отмывания срок хранения полученного продукта определяется инструкцией к медизделию. 4. «На этикетке должна присутствовать следующая информация: "...группы крови систем АВО"». На этикетке эритроцитов нужно указать не несколько, а одну группу крови системы АВО – соответствующую содержимому контейнера.

Иммуногематологические исследования

Спорный тезис. «В случае выявления у больного аллоиммунных антител должна быть определена их специфичность (идентификация антител) для того, чтобы подобрать донорские эритроциты, не несущие соответствующий антиген». Неясно, какая лаборатория и за чей счет должна выполнить это дорогостоящее, не предусмотренное стандартами исследование идентификации нерегулярных антител.

Ложный тезис. «Если реагент анти-D IgM дает слабую положительную агглютинацию с эритроцитами реципиента, рекомендуется провести тестирование с реагентом анти-CE. Положительный результат указывает, что на эритроцитах присутствует нормальный, но слабо выраженный антиген D. Такого реципиента считают D-положительным и переливают ему D-положительные ЭСК». Ошибка, грозящая переливанием D-положительных эритроцитов реципиентам с фенотипами Cde, cdE, CdE. Если больница из-за дефицита времени не может четко определить наличие антигена D у реципиента, переливать надо D-отрицательные эритроциты.

Акушерство

Спорные тезисы. 1. «В практике акушерства применяются основные принципы менеджмента крови». Не конкретизировано, какие именно принципы. 2. «В качестве одного из показаний для применения “протокола массивной трансфузии” и незамедлительного переливания ЭСК рекомендовано рассматривать шоковый индекс Алвогера $\geq 1,4$ ». Непонятно, откуда взят термин «протокол массивной трансфузии» и какие еще есть показания, кроме шокового индекса.

Ложные тезисы. 1. «Целевая концентрация гемоглобина 70 г/л, гематокрит 25%». Гематокрит 25% соответствует концентрации гемоглобина 83 г/л. Необоснованно расширены показания для переливания отмытых эритроцитов, что приведет к избыточной нагрузке на СПК. Следует учесть, что приготовление отмытых эритроцитов требует дополнительного времени (еще больше – ночью и в выходные дни). Соответственно потребуются четко наладить взаимодействие клиницистов и СПК, чтобы не допустить задержки переливания крови. 2. «При острой массивной кровопотере предпочти-

Внимание

С момента появления рекомендаций увеличилось количество систем групп крови – сейчас их 38, в их составе – 365 антигенов.

тельно использовать ЭСК со сроком хранения не более 14 суток со дня заготовки». В многочисленных исследованиях показано отсутствие влияния срока хранения эритроцитов на их эффективность [2]. 3. «Трансфузию ЭСК следует проводить только через микроагрегатный фильтр с размером пор 40 мкм». Вся кровь лейкодеплецируется, из нее удаляются лейкоциты сразу после заготовки на СПК. После этого нужен не микро-, а обычный фильтр. 4. «На следующие сутки проводят контроль эффективности трансфузионной терапии: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи». Неясно, какие показатели входят в состав этих анализов и какие параметры необходимо мониторировать.

Новорожденные

Спорные тезисы. 1. «Рекомендация 4. Частичное заменное переливание крови применяют при полицитемии с целью гемодилюции». Чуть ниже оно же названо «обменным». Суть процедуры – замещение избытка крови физиологическим раствором. Переливание аллогенной крови вовсе не нужно. Более того, британские правила вовсе не рекомендуют эту процедуру в отсутствие клинических симптомов [4]. 2. «Трансфузия ЭСК проводится только через микроагрегатный фильтр с диаметром пор 40 мкм [18]». Но в цитируемом источнике (британские рекомендации 2004 года) находим фразу: «Микроагрегатные фильтры не рекомендуются для лейкодеплецированных компонентов».

К сведению

Важная рекомендация, позволяющая сократить донорскую нагрузку на маленького пациента: «Соблюдать принцип “один донор – один реципиент”, при возможности ЭСК от одного донора делить на мини-дозы (аликвоты) для одного новорожденного». Аликвоты для заменного переливания крови определяются весом ребенка:

- менее 1500 г – 5 мл;
- 1500–2500 г – 10 мл;
- 2500–3500 г – 15 мл;
- более 3500 г – 20 мл [5].

Острая массивная кровопотеря

Спорные тезисы. 1. «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». Эта рекомендация основана на одной публикации, в которой выявили увеличение частоты кардиогенного шока у пожилых кардиохирургических пациентов одной бразильской клиники с целевой концентрацией гемоглобина 80 г/л, по сравнению с целевой концентрацией гемоглобина 100 г/л. Пациенты не могут быть квалифицированы на наличие острой массивной кровопотери и тем более на наличие черепно-мозговой травмы, субарахноидального кровоизлияния, хронической дыхательной недостаточности. К тому же 100 г/л у них был не триггер, а цель переливания крови. 2. «Рекомендация 6. Рекомендуются формула 1:1:1, обозначающая должное доленое количество соответственно ЭСК, СЗП и тромбоцитов». Эффективность этого соотношения показана для пациентов с тяжелой внебольничной травмой, но не для нетравматических кровотечениях [4].

Ложный тезис. «Ряд авторов считает оптимальным соотношение эритроцитов и СЗП 1:2, 1:3». В цитируемом источнике, напротив, соотношение эритроцитов и СЗП 3:1. Резус-отрицательные эритроциты А(II) и В(III) по витальным показаниям могут быть перелиты реципиенту с АВ(IV) группой независимо от его резус-принадлежности*.

Болезни крови

Спорные тезисы. 1. Говорится о необходимости «индивидуальных лейкофильтров» – групповых или коллективных лейкофильтров не бывает. 2. Рекомендуются «разработать индивидуальный план коррекции анемического синдрома», но как это сделать – не определено. 3. Упомянут различный

* Пункт 98 Правил (утв. постановлением Правительства № 797-2019) допускает в этой ситуации лишь переливание эритроцитов группы О.

риск хирургических операций, определяющий тактику переливания крови пациентам с серповидно-клеточной болезнью. Предстоит уточнить критерии этого риска.

Пересадка стволовых клеток

Встречается 2 перевода термина «passenger lymphocyte syndrome»: «синдром пассажирских лимфоцитов» и «сопутствующий лимфоцитарный синдром». На наш взгляд, лучший перевод – «синдром лимфоцитов-пассажира» [2].

Предстоит дополнить рекомендацию, что у реципиента множественных трансфузий срок годности образца для определения совместимости – 72 часа (могут выработаться новые нерегулярные антитела).

Пересадка органов

Предстоит устранить разночтение об объеме циркулирующей крови у новорожденных. В этом разделе он составляет 90 мл/кг массы тела (с. 420), а в разделе о новорожденных – 80 мл/кг (с. 396).

Требующий особой трансфузионной тактики синдром «лимфоцитов-пассажира» у реципиентов органов развивается чаще, чем у реципиентов стволовых клеток, но в этом разделе не упомянут.

Болезни сердца

Ложный тезис. «Кратность и объем переливаний ЭСК является фактором, негативно влияющим на продолжительность искусственной вентиляции легких, время пребывания

Внимание

При невозможности выполнить расширенное фенотипирование эритроцитов подбирают ЭСК, идентичный по антигенам систем АВ0, С, с, D, E, e, Kell с эритроцитами больного. Предпочтение отдается ЭСК, подходящим по наибольшему количеству антигенов с минимальной силой реакции в пробах на совместимость (рекомендация 4).

в отделении интенсивной терапии детей после коррекции врожденных пороков сердца. В ретроспективном исследовании Khan et al. трансфузии ЭСК, а не дооперационная анемия определяли тяжесть послеоперационного периода у больных с открытым атриовентрикулярным каналом». В цитируемой статье пациентов одной больницы ретроспективно наблюдали в первые 5 дней после не одной, а двух операций: хирургического восстановления дефекта межжелудочковой перегородки (МП) и атриовентрикулярного канала (АВ). Преоперационная анемия была диагностирована у 45 из 195 (23%) детей. У детей с анемией чаще встречается дефект МП (80%), значительно короче время искусственного кровообращения. Послеоперационные результаты и переливания эритроцитов были одинаковыми в группах. Младенцы, получившие переливание эритроцитов ($n = 42$), имели значительно меньший вес при рождении, а также вес при операции и более длительный послеоперационный период применения вазопрессора, вентиляции, кислородной поддержки и продолжительности пребывания в стационаре, чем те, кто не ($n = 153$) получал переливание. То есть реципиенты эритроцитов получили другую, более сложную операцию. Пациентов с анемией и взяли на лечение, потому что планируемая им операция короче и легче перенесется без трансфузионной поддержки. Адекватное переливание крови не «определило тяжесть послеоперационного периода», а позволило оказать эффективную хирургическую помощь.

Нейрохирургия

Спорные тезисы: 1. «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 надеж-

ности рекомендации D, для пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D» – в трех цитируемых источниках для пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой показаны аналогичные или худшие результаты лечения пациентов с целевой концентрацией гемоглобина 100 г/л по сравнению с 70 г/л. Рекомендованную концентрацию в 90 г/л вовсе не исследовали. 2. «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)» (с. 428) – противоречит рекомендации из раздела об острой кровопотере: «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» (с. 406).

Сепсис

Спорный тезис. «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)». Неясно, почему 79 г/л, а не 70 г/л, как в цитируемых исследованиях и других положениях настоящего раздела. Противоречит, например, Рекомендации 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. 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; $p = 0,36$)».

Ложный тезис: «Переливание ЭСК у септических больных повышает доставку кислорода, но при этом не повышается его потребление». Цитируется исследование, выполненное в 1996 году в частной клинике Сан-Паулу, где по одной дозе эритроцитов перелили 10 пациентам с сепсисом (7 скончались в отделении интенсивной терапии), концентрацией гемоглобина в среднем 94 г/л и концентрацией лактата в среднем 1,8 г/л. Описана ситуация, когда переливание крови не нужно: кислорода организм потребляет достаточно, именно поэтому потребление после трансфузии и не растет.

Что учесть при разработке локальных нормативных актов

Обсуждаемые Методические рекомендации «Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов донорской крови» (2018) – наиболее полный современный методический документ по переливанию эритроцитов в российских клиниках. При редактировании рекомендаций можно рекомендовать устранить неточности, противоречия, повторы. При разработке локальных нормативных актов рекомендации можно представить в виде четырех разделов:

1. Переливание эритроцитов при нормоволемии без продолжающегося кровотечения. Правила назначения эритроцитов (табл. 1) применяются для пациентов с нормоволемией без продолжающегося кровотечения.

Следует учитывать следующие клинические особенности:

- ~ признаки и симптомы анемии: постуральная гипотензия или тахикардия, одышка и головокружение при нагрузке, апатичность или спутанность сознания (табл. 2);
- ~ сочетанные заболевания: ишемическая болезнь сердца, церебро-васкулярная болезнь, дисфункция левого желудочка, шок или снижение транспорта кислорода, хроническое заболевание легких, острая дыхательная недостаточность, беременность.

Таблица 1

Правила назначения эритроцитов

| Клиническое состояние | Целевой | |
|---|----------------|------------------|
| | гематокрит (%) | гемоглобин (г/л) |
| Нет признаков анемии и сочетанных заболеваний | 21 | 70 |
| Признак анемии или сочетанное заболевание | 24 | 80 |
| Продолжающаяся химиотерапия, или лечение острого лейкоза, или трансплантация костного мозга | 26 | 85 |
| Дооперационная анемия и ожидаемая потеря крови > 500 мл или беременность | 26 | 85 |
| Признак анемии и сочетанное заболевание | 29 | 95 |
| Талассемия | 29 | 95 |
| Острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия) | 30–33 | 100–110 |

Таблица 2

Клинические симптомы, которые могут обозначать анемическую гипоксию (клинические триггеры трансфузии) при поддержании нормоволемии и подтвержденной анемии

| | |
|--|---|
| Сердечно-легочные симптомы | Тахикардия |
| | Гипотензия |
| | Падение кровяного давления неизвестного начала |
| | Одышка |
| Изменения ЭКГ, типичные для ишемии | Вновь развившееся снижение или подъем ST |
| | Вновь развившееся нарушение ритма |
| Вновь развившееся региональное нарушение сокращения миокарда на ЭхоКГ | |
| Общие показатели недостаточной доставки кислорода | Увеличение общей экстракции кислорода > 50% |
| | Падение поглощения кислорода > 10% начального уровня |
| | Падение сатурации кислорода в смешанной венозной крови < 50% |
| | Падение парциального давления кислорода в смешанной периферической венозной крови < 32 мм рт. ст. |
| | Падение сатурации кислорода в центральной венозной крови < 60% |
| | Лактат-ацидоз (лактат > 2 ммоль/л + ацидоз) |

2. Переливание эритроцитов при острой анемии. При острой анемии рекомендуется переливать эритроциты с учетом концентрации гемоглобина, физиологической способности компенсировать снижение содержания кислорода в крови, сердечно-сосудистых факторов риска и клинических симптомов анемической гипоксии (табл. 3).

Таблица 3

Рекомендации по переливанию эритроцитов при острой анемии

| Уровень гемоглобина | Способность компенсировать/факторы риска | Переливание |
|---------------------|---|-------------|
| ≤ 60 г/л | - | Да* |
| > 60–80 г/л | Адекватная компенсация, нет факторов риска. Ограниченная компенсация, есть факторы риска (например, болезнь коронарных артерий, сердечная недостаточность, цереброваскулярная недостаточность). | Нет Да |
| | Симптомы анемической гипоксии (физиологический трансфузионный триггер*) | Да |
| > 80–100 г/л | Симптомы анемической гипоксии (физиологический трансфузионный триггер*) | Да |
| > 100 г/л | - | Нет** |

Примечания. * На индивидуальной основе низкие уровни гемоглобина могут переноситься без трансфузии, при условии адекватной компенсации и отсутствии факторов риска. ** На индивидуальной основе трансфузия может быть показана для увеличения уровня гемоглобина > 100 г/л.

Важно подчеркнуть, что:

- ~ концентрация гемоглобина изолированно не является адекватным измерением обеспечения кислородом;
- ~ при гиповолемии гематокрит некорректно отражает дефицит эритроцитов;
- ~ индивидуальные факторы могут требовать показаний, отклоняющихся от настоящих рекомендаций.

3. **Хронические анемии.** Пациенты с хронической анемией (гематокрит < 24% и концентрация гемоглобина < 80 г/л) должны получать трансфузии эритроцитов для поддержания хорошего качества жизни. При талассемии цель переливания крови – подавление эритропоэза, продукции собственных патологических эритроцитов.

4. Переливание эритроцитов детям. Преждевременно родившимся и новорожденным нужно назначать концентраты эритроцитов в качестве острой терапии дефицита объема вследствие кровопотери. У преждевременно родившихся/ новорожденных и детей в возрасте до 4 месяцев трансфузии эритроцитов должны быть выполнены в соответствии с критериями, приведенными в таблице 4.

Таблица 4

Показания к трансфузии эритроцитов у преждевременно родившихся/новорожденных и детей в возрасте до 4 месяцев

| Возраст, дни | Средний гематокрит, стандартное значение, % | Показания к трансфузии | |
|--------------|---|--------------------------------|--|
| | | Гематокрит, пороговое значение | Перечень показаний |
| 1 | 56 | < 40 | ~ Механическая вентиляция, потребность в кислороде (FiO ₂ > 0,4); ~ жизнеугрожающие симптомы, вызванные анемией и/или гиповолемией; ~ назначенные хирургические вмешательства |
| < 15 | 50 | < 30 | |
| 15–28 | 45 | < 30 | |
| > 28 | 40 | < 25 | |

У детей старше 4 месяцев переливание эритроцитов должно быть выполнено с учетом следующих критериев:

- ~ дооперационная анемия и гематокрит < 24%;
- ~ потеря более ≥ 25% объема крови;
- ~ симптоматическая анемия и гематокрит < 24%;
- ~ химиотерапия и/или лучевая терапия и гематокрит < 24%;
- ~ тяжелое сердечное или легочное заболевание и гематокрит < 40%;
- ~ симптоматическая серповидно-клеточная анемия или другие наследственные анемии.

Список использованной литературы

1. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е. и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // Гематология и трансфузиология. 2018. № 4. С. 372–435.

2. Жибурт Е.Б., Кузьмин Н.С., Вергопуло А.А. Переливание крови при пересадке солидных органов // Трансфузиология. 2015. № 4. С. 12–23.
3. Протопопова Е.Б., Буркитбаев Ж.К., Кузьмин Н.С. и др. Срок хранения донорских эритроцитов не влияет на эффективность их переливания // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2015. № 3. С. 118–120.
4. Etchill E., Myers S., McDaniel L. et al. Should all massively transfused patients be treated equally? An analysis of massive transfusion ratios in the nontrauma setting // Crit Care Med. 2017. Vol. 8. P. 1311–1316.
5. Keir A., Wilkinson D. Andersen C., Stark M.J. Washed versus unwashed red blood cells for transfusion for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants// Cochrane Database Syst Rev. 2016(1):CD011484.
6. New H., Berryman J., Bolton-Maggs P. et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children // Br J Haematol. 2016. Vol. 175. P. 784–828.
7. The Royal Children's Hospital. Exchange Transfusion: Neonatal // https://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/neonatal_rch/EXCHANGE_TRANSFUSION.pdf (по состоянию на 07.02.2020)