

Федеральное медико-биологическое агентство
(ФМБА России)

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии Федерального
медико-биологического агентства»

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА РЕАКЦИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ,
СВЯЗАННЫХ С ТРАНСФУЗИЕЙ
ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ,
В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Методические рекомендации

МР ФМБА России 30-2020

Санкт-Петербург
2020

Клинико-лабораторная диагностика реакций и осложнений, связанных с трансфузией донорской крови и ее компонентов, в учреждениях здравоохранения: Методические рекомендации. — СПб., 2020. — Агентство «ВиТ-принт», 2020. — 40 с.

1. Разработаны:

1.1. В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

Авторы: *В. Е. Солдатенков, А. В. Четкин, Н. В. Минеева, С. С. Бессмельцев, В. В. Данильченко, А. И. Пашкова, В. Д. Каргин, В. В. Бураков, А. Г. Титов, К. А. Комиссаров, С. В. Гавровская*

Рецензенты: *С. В. Сидоркевич, главный врач станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Э. Г. Бойченко, главный детский гематолог СЗФО России, главный детский гематолог Санкт-Петербурга, заведующий отделением онкологии, гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», доктор медицинских наук*

2. В настоящих рекомендациях реализованы требования Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».
3. Утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством 04.06.2020 г.
4. Введены впервые.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Область применения	6
2. Нормативные ссылки	7
3. Обозначения и сокращения.....	8
4. Основные нормативные положения.....	9
4.1. Виды посттрансфузионных реакций и осложнений.....	9
4.2. Характеристика видов посттрансфузионных реакций и осложнений	9
4.3. Клиническая диагностика реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, и порядок действий медицинских работников	19
4.4. Лабораторная диагностика посттрансфузионных реакций и осложнений	23
4.4.1. Исследования при гемолитическом осложнении.....	25
4.4.2. Исследования при подозрении на острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких.....	28
4.4.3. Исследования при подозрении на гипертермическую (фебрильную) негемолитическую реакцию	30
4.4.4. Исследования при подозрении на аллергические (крапивница) и анафилактические реакции и осложнения после трансфузий компонентов крови	31
Заключение	33
Библиография	35
Библиографические данные.....	36

ВВЕДЕНИЕ

Переливание донорской крови и ее компонентов является сегодня и останется в обозримом будущем одним из, безусловно, необходимых во многих клинических специальностях лечебным методом, позволяющим предотвратить смертельные исходы и тяжелые осложнения вследствие заболеваний, а также осуществлять интенсивное лечебное воздействие, связанное с повышенным риском для пациента (трансплантационные технологии, обширные оперативные вмешательства, интенсивная химиотерапия и т.д.).

Прогресс современной медицины и повышение эффективности лечебных мероприятий невозможен без трансфузиологической поддержки, проводимой с помощью переливаний качественных и безопасных компонентов донорской крови. Благодаря улучшению методик тестирования антигенов эритроцитов доноров и реципиентов, внедрению новых производственных технологий Службы крови, использованию автоматизированных систем регистрации данных и достижениям в области трансфузионной медицины, значительно снижаются риски, связанные с переливанием крови. Однако полностью предупредить возникновение посттрансфузионных осложнений не удастся. Это обусловлено во многом биологической природой трансфузии, являющейся по сути трансплантацией аллогенной ткани в организм реципиента. Переливание донорской крови и ее компонентов сопряжено с риском возникновения посттрансфузионных реакций и осложнений (ПТРО) у реципиентов как вследствие организационных, методических и технических недостатков и ошибок, так и по причине часто непрогнозируемого взаимодействия составных частей донорской крови и организма реципиента [1, 2, 3, 4, 5].

Во многих странах мира функционирует система регистрации и учета реакций и осложнений, связанных с трансфузией донорской крови и ее компонентов, позволяющая специалистам службы крови и клинических специальностей разрабатывать мероприятия по предотвращению и своевременной диагностике ПТРО [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

В Российской Федерации с 2013 г. введен в действие Приказ Минздрава России от 03.06.2013 г. № 348н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови», который обязывает руководителей всех медицинских организаций России регистрировать и направлять информацию о ПТРО в Федеральное медико-биологическое агентство [4]. Большое значение в профилактике и лечении ПТРО

имеет установление причин их возникновения. Однако в существующих нормативных документах отсутствуют четкие алгоритмы и порядки клинико-лабораторной диагностики различных видов реакций и осложнений после трансфузии донорской крови и ее компонентов. Термин «посттрансфузионные реакции и осложнения» используется для обозначения всех нежелательных последствий, возникающих у реципиентов после трансфузии донорской крови или ее компонентов. Посттрансфузионные реакции носят кратковременный характер, не вызывают серьезных и длительных нарушений функции организма, в то время как осложнения характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями и органными нарушениями, представляющими угрозу жизни пациента [12, 13, 14, 15].

Врач, назначающий и проводящий трансфузию компонентов донорской крови, должен оценить все риски, связанные с гемотрансфузией и сравнить их с ожидаемым лечебным эффектом. Медицинские работники, участвующие в назначении и проведении гемотрансфузии, ее лабораторном обеспечении, должны уметь диагностировать посттрансфузионную реакцию или осложнение, чтобы в случае ее возникновения немедленно предпринять корректирующие действия для купирования и лечения возможного посттрансфузионного осложнения.

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель руководителя
Федерального медико-биологического
агентства

В.В. Романов
« 04 » 06 2020

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕАКЦИЙ И
ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ТРАНСФУЗИЕЙ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И
ЕЕ КОМПОНЕНТОВ, В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Методические рекомендации
МР ФМБА России 30 2020

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Методические рекомендации распространяются на проблемы изменения состояния здоровья, возможного патогенеза наблюдающихся сдвигов состояния здоровья вследствие посттрансфузионных реакций и осложнений.
2. Настоящий документ определяет порядок клинико-лабораторной диагностики реакций и осложнений, связанных с трансфузией донорской крови и ее компонентов, в учреждениях здравоохранения.
3. Методические рекомендации предназначены для учреждений ФМБА России могут применяться в медицинских организациях, осуществляющих клиническое использование донорской крови и ее компонентов, а также медицинских организациях, осуществляющих заготовку, хранение и транспортировку донорской крови и ее компонентов.

2. НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Настоящий документ разработан на основании рекомендаций и требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

- Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»;
- Приказ МИНЗДРАВА России от 03.06.2013 г. № 348н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови»;
- Приказ МИНЗДРАВА России от 25.11.2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови»;
- Приказ МИНЗДРАВА России от 02.04.2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

Примечание — При пользовании настоящим документом ЦЕЛЕСОБРАЗНО проверить действие ссылочных нормативных документов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети интернет или по ежегодно издаваемому указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящей методикой следует руководствоваться заменяющим (измененным) документом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3. ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АЧТВ** — активированное частичное тромбиновое время
АТ — антитела
АГ — антиген
- ГФНР** — гипертермическая (фебрильная)
негемолитическая реакция
- НАГТ** — непрямой антиглобулиновый тест
- ОТОПЛ** — острое трансфузионно-обусловленное
повреждение легких
- ПАГТ** — прямой антиглобулиновый тест
- ПТВ** — протромбиновое время
- ПТРО** — посттрансфузионная реакция и осложнение
- РТПХ** — реакция трансплантат против хозяина
- РФМК** — растворимый фибринмономерный комплекс
- НЛА** — антигены гистосовместимости

4. ОСНОВНЫЕ НОРМАТИВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Виды посттрансфузионных реакций и осложнений

Перечень реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, изложен в *приложении № 4* к Правилам клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов, утвержденным приказом Минздрава России от 2 апреля 2013 года № 183н. Аналогичный перечень содержится в Порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови, утвержденном приказом Минздрава России от 3 июня 2013 № 348н. Обобщая данные нормативно-правовых документов, важно учитывать следующие особенности реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, влияющих на порядок их клинико-лабораторной диагностики:

- 1) по времени возникновения ПТРО подразделяют на:
 - **непосредственные (немедленные)** — возникают в момент трансфузии или в течение нескольких часов после трансфузии донорской крови и/или ее компонентов;
 - **отдаленные** — возникают через несколько дней, месяцев или лет после трансфузии.
- 2) по патогенезу ПТРО подразделяют на:
 - **иммунные** — ПТРО обусловлены иммунным механизмом, в том числе иммунным конфликтом между компонентами крови донора и организмом реципиента;
 - **неиммунные** — в возникновении ПТРО иммунные реакции не имеют определяющего значения.

4.2. Характеристика видов посттрансфузионных реакций и осложнений

В *таблице 1* представлены особенности патогенеза, сроки развития и клинические признаки реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов.

Таблица 1

Особенности патогенеза, сроки возникновения и клинические признаки реакции и осложнения возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
Острый гемолиз	<p>1. Непосредственные реакции и осложнения</p> <p>Иммунные реакции и осложнения</p> <p>1. Внутрисосудистый гемолиз – гемолиз развивался в кровеносном русле реципиента при переливании донорских эритроцитов, антигены которых реагируют с антителами реципиента, фиксирующими комплемент. Внутрисосудистый распад эритроцитов способствует выходу в плазму свободного гемоглобина и стромы эритроцитов, свободный гемоглобин выводится из организма почками, появляется гемолитическая почка. При активации компонентов комплемента высвобождаются анафилатоксины, которые вызывают нарушение проницаемости капилляров, вазодилатацию и гипотензию. Острый тубулярный некроз и почечная недостаточность в значительной степени обусловлены вазоконстрикцией и присутствием в сосудистой сети почеч клеточной стромы, покрытой антителами и микротромбами. Иммунные комплексы активируют внутренний путь свертывания крови через стимуляцию фактора Хагемана, строму эритроцитов, и/или путем высвобождения тромбопластических веществ из лейкоцитов и тромбоцитов. Исходом является развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, характеризующегося бурно нарастающей диффузной кровоточивостью или неконтролируемым кровотечением.</p>	<p>1. Возникает непосредственно во время биологической пробы, при переливании компонентов крови или в первые минуты после переливания, реже в течение 24 часов после трансфузии. Основные клинические признаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> — беспокойство, — боль в груди, в животе, в спине, поясничной области, — лихорадка, озноб, тремор, — ощущение жара лица, — тошнота, рвота, — диарея, — гипотензия, — нарастающий геморрагический синдром, — бледность, — желтуха, — прогрессирующая олиго-/анурия, — темная моча.
	<p>2. Внесосудистый гемолиз – разрушение эритроцитов в тканях при переливании несовместимой крови реципиентам, имеющим антитела, не фиксирующие комплемент.</p> <p>При переливании эритроцитов реципиенту, имеющему аллоантитела (анти- D – C, – E, – C, – e, – K, – S, – Fya, – M) к эритроцитам, в кровеносном русле происходит процесс адсорбции этих антител на несовместимых эритроцитах. Внутритканевой гемолиз происходит в селезенке и печени Усиленный гемолиз эритроцитов при фагоцитозе влечет за собой гипербилирубинемию, что клинически выражается в желтухе кожных покровов и слизистых оболочек. Превращение билирубина в растворимую форму осуществляется в печени, и в дальнейшем он экскретируется из организма в виде стеркобилина кала и уробилина мочи.</p>	<p>Основные лабораторные признаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> — свободный гемоглобин в крови, — гемоглобинурия, — гипербилирубинемия за счет свободных фракций билирубина, – повышение активности лактатдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы,

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
		<p>— снижение уровня гемоглобина. Основные проявления: — шок — диссеминированное внутрисосудистое свертывание — острая почечная недостаточность. У реципиента могут проявиться не все клинические и лабораторные признаки острого гемолиза.</p> <p>2. Осложнение манифестирует, как правило, в пределах от 30 минут до 2 часов после трансфузии, в редких случаях — до 12 часов после трансфузии.</p> <p>Клинико-лабораторные диагностические критерии: 1) признаки гемолиза (свободный гемоглобин в крови), — гемоглобинурия и др.), 2) не соответствующий дозе гемоконпонентов уровень гемоглобина после трансфузии, снижение гемоглобина к дотрансфузионному уровню, необъяснимое клинически появление в общем анализе крови сфероцитов, 3) положительный прямой антиглобулиновый тест в отношении антигел, появившихся от 24 часов до 28 дней после трансфузии, 4) присутствие в элюате аллоантигел к антигенам перелитых эритроцитов, или выявление новых аллоантигел в сыворотке реципиента.</p>

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (ГФНР)	Предполагается несколько возможных механизмов патогенеза ГФНР. Во-первых, высвобождение пирогенов из лейкоцитов донора под воздействием иммунных комплексов. Большинство фебрильных реакций обусловлено наличием лейкоцитарных антител в плазме реципиента и лейкоцитов, находящихся в перелитом компоненте крови. Во-вторых, источником пирогенов могут являться лейкоциты реципиента. Образование комплекса «антиген-антитело» приводит к образованию vasoактивного пептида С5а, который вызывает высвобождение интерлейкинов из моноцитов реципиента. В-третьих, случаи развития ГФНР у больных, получивших единичную трансфузию и не имеющих в анамнезе сенсibilизирующих факторов (беременности и трансфузии), могут быть обусловлены прямым биологическим действием цитокинов, вырабатывающихся и накапливающихся в процессе хранения донорских компонентах крови.	Возникает непосредственно во время трансфузии эритроцитов или тромбоцитов или через несколько минут после ее завершения. Появление у реципиента во время или в течение 4 часов после трансфузии: — повышения температуры тела до 38 °С и выше, или на 1 градус и более от предтрансфузионного уровня, или — озноб, дрожь.
Аллергическая реакция (анафилактический шок) Крапивница	Предполагаемые причины аллергических (анафилактических) реакций во время гемотрансфузий: антитела к IgA, обычно у пациентов с дефицитом IgA, реакции на другие белки сыворотки или компоненты крови, такие как микро-частицы тромбоцитов, аллергические реакции на лекарственные средства или другие химические вещества, принимаемые пациентом до или во время трансфузии, наличие цитокинов, которые продуцируются лейкоцитами, содержащимися в компонентах крови. Повышение концентрации гистамина в донорской хранившейся крови может послужить причиной развития аллергической посттрансфузионной реакции. Анафилактическая реакция, развивающаяся в ответ на введение IgA с переливаемым компонентом крови, возникает у реципиентов, страдающих дефицитом IgA и имеющих антитела класса IgG, направленные против Ig A. Комплекс антигена (IgA) – антитела IgG, направленные против IgA активрует систему комплемента с образованием анафилоксинов, которые индуцируют высвобождение гистамина, выделение простагландинов, вазодилатирующую шунт пептидов и гемостаических субстанций.	Симптомы тяжелых реакций (анафилаксии) могут появляться немедленно после начала трансфузии. Легкие реакции (крапивница) обычно развиваются в течение 1 часа от начала трансфузии. Возможно появление в ходе трансфузии или в течение 4 часов после нее симптомов: — разнообразная кожная сыпь, зуд — крапивница, — отек губ, языка, неба, — отек Квинке.

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
<p>Острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких (ОТПЛ)</p>	<p>Развитие ОТПЛ часто связано с пассивно передаваемыми донорскими антителами против гранулоцитов, HLA 1 и 2 классов, моноцитов реципиента, которые реагируют с его лейкоцитами. Покрывать антителами лейкоциты локализуются в легочных микрососудах, вызывают активацию компонента и дальнейшую секвестрацию лейкоцитов в легких. Цитокины, выделяемые этими лейкоцитами, повреждают эндотелий сосудов, что увеличивает сосудистую проницаемость. Это приводит к проникновению жидкости в легочные альвеолы и развитию отека легкого.</p>	<p>Развивается в течение 1–6 часов после трансфузии компонентов крови, содержащих донорскую плазму. Клинико-лабораторные критерии: — острое развитие, — гипоксемия — индекс оксигенации (PaO₂/FIO₂) <300 мм рт. ст., — насыщения O₂ — менее 90% при дыхании атмосферным воздухом, — двусторонние инфилтраты в легких на фронтальной рентгенограмме, — доказанное отсутствие гипертензии левого предсердия (циркуляторной перегрузки), — отсутствие альтернативных факторов риска развития повреждения легких во время или в течение 6 часов после трансфузии</p>
Неиммунные реакции и осложнения		
<p>Острый гемолиз</p>	<p>Патогенез запускается переливанием гемолизированного эритроцитсодержащего компонента. Причины, приводящие к гемолизу: — несоблюдение температурного режима во время транспортировки, хранения, в т. ч. при транспортировке в одном контейнере одновременно эритроцитсодержащих компонентов и свежезамороженной плазмы; — несоблюдение правил подготовки к переливанию, в т. ч. неистравные размораживатели компонентов крови, перегревание; — добавление в контейнер лекарственных средств или смешивание с гипотоническим или гипертоническим растворами; — неадекватная деглицеринизация в процессе отмывания эритроцитов; — нарушение сроков хранения компонентов крови; — бактериальная контаминация компонентов крови; — механический гемолиз при использовании роликовых насосов, нагнетательных инфузионных насосов, давящих манжет, игл с маленьким диаметром внутреннего просвета.</p>	<p>Возникает непосредственно при переливании, в первые минуты или до 12 часов после переливания компонентов крови. Клинико-лабораторные биохимические критерии соответствуют гемолитическому синдрому, иммуногематологические исследования (ПАТ) не выявляют наличие антител.</p>

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
Септический шок	<p>Попадание эндотоксина, вырабатываемого патогенными бактериями, в компонент крови. Бактерии попадают в кровь от донора либо из места венепункции (кожная контаминация), либо как возможное следствие бессимптомной бактериемии. Риск бактериальной контаминации возрастает по мере удлинения сроков хранения компонентов крови, при несоблюдении температурного режима хранения крови и ее компонентов. Смертность, ассоциируемая с трансфузией контаминированных эритроцитов, составляет более 60 %, если контаминация вызвана грамотрицательными бактериями. Септический шок может вызываться переливанием также инфузированных солевых или коллоидных растворов, в том числе в составе инфузионно-трансфузионной терапии.</p>	<p>Наблюдается непосредственно при переливании или в первые минуты после переливания инфицированного гемоконпонента или кровезамещающего раствора. Клиника соответствует септическому (бактериальному) шоку. Обязательно бактериологическое исследование крови реципиента, гемоконпонентов и инфузионных растворов, во время переливания или после переливания которых развилось шокое состояние.</p>
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая волемическая (объемная) перегрузка, отек легких	<p>Гиперволемия, обусловленная быстрым повышением объема циркулирующей крови (острая волемическая (объемная) перегрузка), вследствие трансфузии крови, ее компонентов или/и коллоидных растворов, в т. ч. раствора альбумина, приводит к перегрузке камер сердца и развитию острой сердечно-сосудистой недостаточности со вторичным отеком легких. Наличие предшествующей патологии сердца, в том числе нарушений ритма, возраст, хроническая болезнь почек, превышение рекомендуемых значений для скорости инфузионной терапии должны учитываться как значимые факторы патогенеза волемической перегрузки.</p>	<p>Развивается непосредственно при переливании или сразу после переливания компонентов крови. Выявление у реципиента 3 и более диагностических критериев в течение 6 часов после окончания трансфузии: — нарастающие кашель, одышка, — аускультативно влажные хрипы, — повышение центрального венозного давления, — доказанный положительный баланс жидкости, — отек легких, подтвержденный рентгенологическими методами, — острая сердечная недостаточность.</p>

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
2. Отдаленные реакции и осложнения Иммунные реакции и осложнения		
Гемолиз	<p>Патогенез состоит в запуске гемолиза при повторной трансфузии с образованием антител к антигенам эритроцитов. Отсроченный внутри- и внесосудистый гемолиз – отсроченные гемолитические реакции, наблюдаемые у ранее аллоиммунизированных (в результате гемотрансфузий или при беременности) реципиентов спустя несколько дней или даже недель после переливания. Антитела могут быть двух типов:</p> <p>1) антитела не выявляются до трансфузии, но вырабатываются после трансфузии и появляются в циркуляции после переливания донорских эритроцитов и вступают с ними в реакцию;</p> <p>2) АТ присутствуют, либо перед трансфузией не выявляются из-за снижения титра АТ до уровня невыявляемости.</p> <p>Некоторые лекарственные средства могут стимулировать продукцию антител против эритроцитов и явиться причиной гемолиза, выявление антител в таких случаях крайне затруднено.</p>	<p>Развивается спустя 3–7 дней после трансфузии.</p> <p>Клинико-лабораторная картина соответствует хроническому или подострому гемолизу.</p> <p>Клинико-лабораторные диагностические критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) подострое развитие синдрома гемолиза, 2) неадекватный дозе гемоконпонентов уровень гемоглобина после трансфузии, снижение гемоглобина к дотрансфузионному уровню, необъяснимое клинически появление в общем анализе крови сфероцитов 3) положительный прямой антиглобулиновый тест в отношении антител, появившихся от 24 часов до 28 дней после трансфузии, 4) присутствие в элите аллоантител к антигенам перелитых эритроцитов, или выявление новых аллоантител в сыворотке реципиента.
Реакция «трансплантат против хозяина» (трансфузионно обусловленная) (РТПХ)	<p>Иммунологический конфликт, обусловленный активацией Т-лимфоцитов трансплантата (компонента крови) с образованием у реципиента цитокинов, стимулирующих антигенный ответ. Перелитые тиссовосовместимые Т-лимфоциты донора пролиферируют и приживаются у иммунонекомпетентного хозяина, который не способен отторгать чужеродные клетки. Донорские Т-лимфоциты реагируют на антигены хозяина, воспринимая их как чужеродные. При этом могут вырабатываться антитела, направленные против АТ реципиента. Эффективным методом профилактики является предтрансфузионное гамма-облучение клеточных компонентов крови.</p>	<p>Наблюдается со 2-го по 30-й день после трансфузии, редко – до 6 недель.</p> <p>Подтверждается гистологическим исследованием биоптата кожи или печени.</p>

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
<p>Реакция «трансплантат против хозяина» (трансфузионно обусловленная) (РТХ)</p>	<p>Чаще всего РТХ может развиваться у взрослых пациентов с дефектами иммунной системы, в неонатальной практике при трансфузиях необлученных донорских гемокомпонентов.</p>	<p>Клинические симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> — характерная сыпь (эритематозные, пятнисто-папулезные высыпания на туловище) распространяется на конечности и в тяжелых случаях может прогрессировать до генерализованной эритродермии и геморагических пузырей, — диарея, лихорадка, — гепатомегалия, — поражение печени (повышение активности аланинминотрансфера-зы, аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина), — атлазия костного мозга, — панцитопения.
<p>Посттрансфузионная пурпура (ППП)</p>	<p>Причиной могут быть аллоантигены реципиента, направленные против тромбоцитарных антигенов (анти-НРА антигела), либо АВО антигенов, либо антигенов HLA донора, или аутоантигела.</p>	<p>Возникает через 7–10 суток после трансфузии. Развивается геморагический синдром, отсутствие прироста тромбоцитов после трансфузии.</p>
<p>Рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов</p>	<p>Причины рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов могут быть иммунные и неиммунные. К иммунным относят наличие аллоантигел реципиента, направленные против тромбоцитарных антигенов (анти-НРА антигела), либо АВО антигенов, либо антигенов HLA донора, или аутоантигела. Неиммунными причинами является гипертермия и др. состояния.</p>	<p>Отсутствие прироста тромбоцитов после трансфузии.</p>
<p>Аллоиммунизация антигенами эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов или плазменными белками</p>	<p>Аллоиммунизация может быть вызвана белками плазмы, антигенами лейкоцитов, тромбоцитов или эритроцитов.</p>	<p>Наблюдается через 7–10 суток и более после трансфузии. Развивается предрасположенность к гиперреакциям при дальнейшем контакте (трансфузии и др.) с гемокомпонентами, содержащими антигены, вызвавшие сенситбилизацию. Клиническая картина может быть разнообразна, включая все осложнения иммунного генеза.</p>

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
		Превалирующее значение для диагностики имеет анамнез пациента и лабораторные исследования, выявляющие соответствующие аллантитела.
Перегрузка железом-гемосидероз органов	<p align="center">Неиммунные реакции и осложнения</p> <p>Осложнение связано с многочисленными переливаниями эритроцитов (обычно более 100 доз, но большее значение имеет регулярность и повторяемость за относительно непродолжительное время – чаще 1 трансфузии в месяц). Повышенное разрушение аллогенных эритроцитов приводит к накоплению в клетках ретикуло-эндотелиальной системы железа с последующим развитием гемосидероза, в первую очередь печени, селезенки.</p>	Возможно хроническое течение – дни, месяцы. Клиника метаболических нарушений, повышены показатели диатоза в дольжы рассматриваться пациенты с хронической гипохромной анемией, аплазией кроветворения, резистентные к терапевтическому воздействию и подвергающиеся многократным и частым трансфузиям.
Инфицирование (трансмиссия вирусных инфекций)	Передача инфекционного агента (преимущественно вирусов) с донорской кровью или ее компонентами. При трансфузиях сохраняется опасность заражения вирусами	Может выявляться через несколько дней, месяцев, лет. Клинико-лабораторная диагностика
	гепатитов В, С, Е, и др., ВИЧ. При соблюдении правил и норм регламентирующих документов Службы крови России трансмиссия инфекций маловероятна, поэтому все предположительные случаи инфицирования подлежат специальному расследованию.	соответствует виду возбудителя инфекционного заболевания и наличию в анамнезе (с записью в медицинской документации) трансфузии донорского гемоконпонента.
Гипотермия	<p align="center">Другие осложнения</p> <p>Гипотермия вызвана переливанием «холодных» (с нарушением регламентированной температуры трансфузии) компонентов крови, увеличивает риск органной недостаточности и коагулопатии, а также может усилить неблагоприятное воздействие на сердце гипокальциемии и гиперкальциемии. При тяжелой степени гипотермии снижается способность организма к метаболической инaktivации цитрата, лактата, аденина и фосфата. Гипотермия замедляет скорость восстановления 2,3-дифосфоглицерата, что ухудшает отдачу кислорода в тканях.</p>	Возникает непосредственно при переливании или в первые минуты после переливания симптома прогрессирующего переохлаждения – озноб, гипотермия, сердечно-сосудистая недостаточность, брадикардия.

Продолжение таблицы 1

Название вида реакции и осложнения	Особенности патогенеза	Сроки возникновения и клинические признаки
Цитратная интоксикация	Проявления цитратной интоксикации чаще связаны с высокой скоростью переливания, чем с абсолютным количеством перелитой крови.	<p>Возникает непосредственно при струйном переливании или в первые минуты после переливания в виде симптомов гипокальциемии. Возможно развитие судорожного тонического синдрома, в том числе кистей, ощущения парестезий, чаще в области лица. Дифференциально-диагностическое значение имеет связь с трансфузией донорских гемокомпонентов и быстрое купирование введением препаратов кальция внутривенно. Следует учитывать наличие исходных электролитных нарушений различного генеза у реципиента.</p>

4.3. Клиническая диагностика реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, и порядок действий медицинских работников

Врач, определяющий показания и назначающий трансфузию донорской крови и/или ее компонентов, должен оценить все риски, связанные с гемотрансфузией для данного реципиента и сравнить их с ожидаемым лечебным эффектом [4, 5, 15, 16, 18, 19, 20]. Медицинские работники, участвующие в назначении и проведении гемотрансфузий, в первую очередь должны уметь диагностировать непосредственные реакции и осложнения, как представляющие наибольшую опасность, чтобы в случае ее возникновения немедленно предпринять действия для диагностики и лечения ПТРО. Диагностика отдаленных ПТРО является плановой и должна всегда проводиться лечащим врачом при наличии трансфузии в анамнезе и соответствующих клинических симптомах. Плановая ситуация позволяет организовать и провести клиничко-лабораторную диагностику в полном объеме. При непосредственной ПТРО или подозрении на ПТРО действия медицинских работников urgentны и регламентированы по времени исполнения [4, 6, 12, 13, 14].

Алгоритм действий медицинских работников при подозрении на непосредственные ПТРО:

- 1) при возникновении реакции или подозрении на ПТРО трансфузию компонентов крови следует немедленно прекратить;
- 2) сохраняя венозный доступ, не извлекать иглу из вены, начать инфузию изотонического 0,9% раствора хлорида натрия через вновь запроващенное устройство для переливания инфузионных растворов, не содержащее остатки переливавшегося компонента крови;
- 3) врач, осуществляющий трансфузию компонентов крови, должен оценить состояние реципиента и установить наличие и вид ПТРО, определить дальнейший перечень предпринимаемых действий. Немедленно сообщить ответственному дежурному, заведующему отделением и главному врачу учреждения о подозрении на ПТРО;
- 4) начать симптоматическое и патогенетическое лечение;
- 5) проверить маркировку пробирок и контейнеров с гемокомпонентами для предотвращения возможной несовместимой трансфузии вследствие перепутывания;
- 6) определить пригодность компонента на основании осмотра контейнера (сохранность герметичности упаковки, длительность

срока хранения, маркировка контейнера), макроскопическая оценка содержимого (отсутствие сгустков, хлопьев, признаков гемолиза);

- 7) при необходимости провести повторные иммуногематологические регламентированные пробы на совместимость донора и реципиента. Не проводить биологическую пробу! Трансфузию не возобновлять даже при отрицательных пробах на совместимость! Организовать доставку пробирок и контейнеров с образцами крови в лаборатории, где могут быть проведены иммуногематологические исследования подготовленными специалистами (клинико-диагностическая лаборатория медицинской организации/подразделения службы крови/учреждения службы крови);
- 8) взять необходимые образцы крови, мочи, обеспечить сохранность предтрансфузионных проб крови реципиента (пробирок) и контейнеров с перелитыми гемоконпонентами, отправить их в лаборатории.
- 9) проверить и зафиксировать при сохранении контакта с пациентом правильность сбора акушерско-гинекологического, трансфузионного и аллергологического анамнеза (число беременностей, родов, ранних выкидышей, антенатальной гибели плода, гемолитической болезни новорожденного, число предшествующих гемотрансфузий, наличие посттрансфузионных реакций или посттрансфузионных гемолитических осложнений, наличие антител к антигенам эритроцитов в крови, наличие пищевой или лекарственной аллергии);
- 10) поставить в известность организацию здравоохранения (структурное подразделение медицинской организации), осуществляющее заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов о случившемся осложнении или реакции.

В таблице 2 перечислены компоненты крови, которые могут вызвать реакции и осложнения, и этапы возникновения симптомов ПТРО. Для клинической диагностики и установления вида ПТРО необходимо понимать причину и механизм каждого осложнения, время его возникновения, взаимосвязь с предположительно инициировавшим ПТРО гемоконпонентом. Для каждого вида осложнения характерна определенная клинико-лабораторная симптоматика, формирующая превалирующий синдром. Например, первыми клиническими признаками гемолитических осложнений могут быть боли в пояснице, гипотония, тахикардия, бурное нарастание диффузной кровоточивости. Для гипертермических реакций характерен озноб, для анафилактических — чаще кожные про-

явления, бронхоспазм, отек гортани, отек Квинке. Для ОТОПЛ характерен кашель с пенистой мокротой, респираторная одышка, выраженная гипоксемия (снижение сатурации кислорода (SatO_2), снижение содержания O_2 в артериальной крови (PaO_2), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ до 300 мм рт. ст.) и гиперкапния (повышение углекислоты в артериальной крови (PaCO_2)). Аускультативно отмечаются влажные хрипы в легких с обеих сторон.

Таблица 2

Возможные взаимосвязи переливания компонентов крови и основных (наиболее частых) ПТРО

	Острый гемолиз	ГФНР	ОТОПЛ	Аллергические	Крапивница	Септический шок	Волемическая перегрузка
Время появления симптомов ПТРО:							
– во время проведения биологической пробы	+	+		+	+		
– во время переливания компонентов крови	+	+		+	+	+	+
– после переливания	+	+	+			+	+
Компоненты крови:							
– эритроцитная масса / эритроцитная взвесь	+	+	+	+	+	+	+
– эритроцитная масса / эритроцитная взвесь, лейкоредуцированная	+		+	+	+	+	+
– концентрат тромбоцитов		+	+	+	+	+	+
– свежемороженая плазма			+	+	+	+	+

В таблицах 3 и 4 приведены симптомы основных (наиболее частых) ПТРО.

Таблица 3

Дифференциальная диагностика синдромов поражения легких

	ОТОПЛ	Кардиогенный отек легких	Отек легких при циркуляторной перегрузке
Расширение яремных вен	–	–	+
АД	–	–	повышено
Нарушение ритма сердца	–	+	+/-

Продолжение таблицы

	ОТОПЛ	Кардиогенный отек легких	Отек легких при циркуляторной перегрузке
ЭКГ	–	ишемия	+/-
Креатинкиназа *	–	повышена	–
Тропонин *	–	повышен	–
Концентрация белка в отечной жидкости / концентрация белка пациента	Более 0,7 г/л	Менее 0,5 г/л	–

Примечание — * нормы должны быть ориентированы на референтные значения к реагентам, используемым в медицинских организациях

Таблица 4

Симптомы основных (наиболее частых) ПТРО

Симптомы		Острый гемолиз	ГФНР	ОТОПЛ	Аллергические	Крапивница	Септический шок	Волемическая перегрузка
Озноб		+	+	+			+	
Слабость, чувство недомогания		+						
Тошнота		+			+		+	
Рвота					+		+	
Диарея					+		+	
Потеря сознания					+		+	
Боль	в пояснице	+						
	в месте инфузии	+						
	за грудиной	+						+
	в животе				+			
	головная							+
Гиперемия кожи лица		+			+		+	
Гиперемия кожи тела					+			
Цианоз носогубного треугольника				+				+
Крапивница					+	+		
Зуд						+		
Отек гортани					+			
Бронхоспазм					+			
Одышка		+		+				+
Диспноэ				+	+			+
Кашель				+	+			

Симптомы	Острый гемолиз	ГФНР	ОТОПЛ	Аллергические	Крапивница	Септический шок	Волемическая перегрузка
Острый отек легких			+				+
Геморрагический синдром	+						
Сердечно-сосудистый коллапс				+		+	
Аритмия				+			+
Сердечная недостаточность							+
АД (гипотония, гипертензия)	↓		↑↓	↓		↓	↑
Температура		≥1°С подъем	↑			Фебрильная с резким снижением	
ЧСС (тахикардия, брадикардия)	↑	↑		↕		↕	↓
Гемоглобинурия	+						
Олигурия, анурия	+						

Медицинскими работниками должны быть приняты меры по раскрытию возможных технических ошибок, которые могли бы быть причинами возникновения ПТРО.

4.4. Лабораторная диагностика посттрансфузионных реакций и осложнений

При получении информации о возможном ПТРО и доставке образцов крови реципиента (до и после трансфузии) и перелитых донорских компонентов крови сотрудники клинико-диагностической лаборатории обязаны:

- 1) исключить ошибки при идентификации образца крови реципиента, маркировке компонента донорской крови;
- 2) визуально определить гемолиз в остатках донорских гемокомпонентов и сыворотке крови реципиента;
- 3) перепроверить группы крови и резус-принадлежность донора и реципиента, провести пробы на совместимость.

При обнаружении ошибки сотрудник лаборатории должен немедленно уведомить врача, проводившего гемотрансфузию и службу крови медицинской организации, чтобы определить, не подверглись ли другие больные опасности ПТРО из-за ошибочной идентификации или неправильной выдачи компонента крови.

Сыворотка крови реципиента, взятая после возникновения реакции, должна быть проверена на гемолиз, для чего необходимо провести

центрифугирование пробирки. Красное или розовое окрашивание сыворотки по сравнению с образцом до реакции предполагает разрушение эритроцитов и выход свободного гемоглобина в кровь реципиента. Если забор образца крови реципиента произведен не сразу, то через 5–7 часов после возникновения острого гемолиза, в крови появляются продукты распада гемоглобина — билирубин, вызывающее желтое или коричневое окрашивание. Увеличение количества билирубина можно обнаружить спустя 1 час после реакции при нормально функционирующей печени. В анализе мочи при гемолизе выявляется гемоглинурия. Далее должен быть проведен серологический контроль несовместимости. Следует перепроверить группы крови и резус-принадлежность донора и реципиента, а также провести пробы на совместимость.

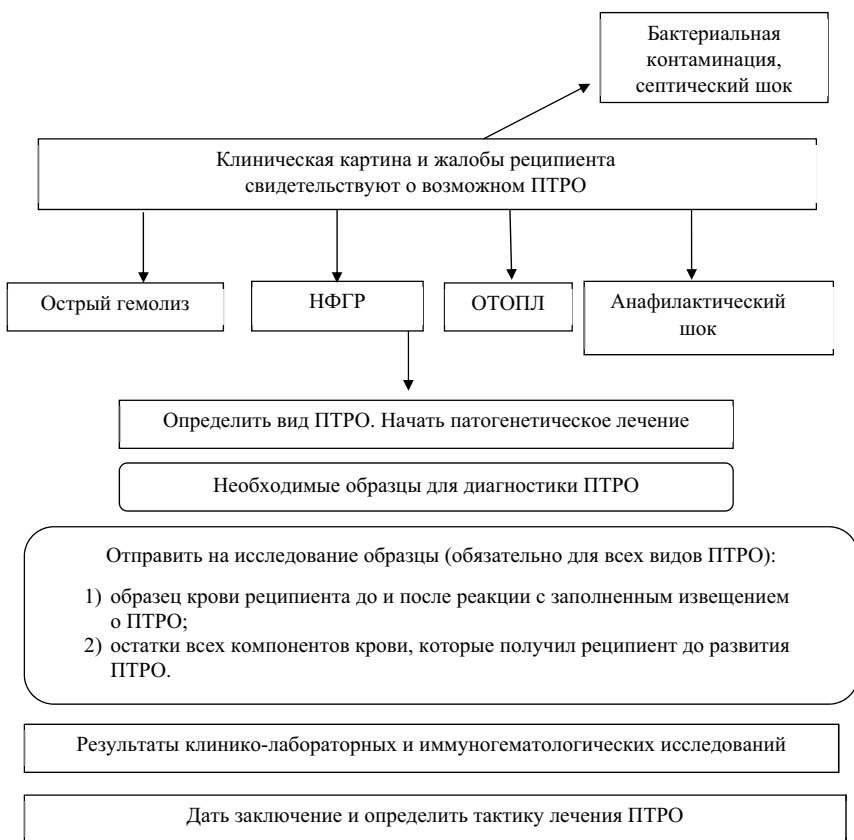


Рисунок 1. Алгоритм клинико-лабораторной диагностики ПТРО

Проба на совместимость проводится с образцом крови, взятым до трансфузии компонентов крови. Используется метод, который применялся для постановки пробы на совместимость перед трансфузией, а также (для сравнения) наиболее чувствительный метод — непрямой антиглобулиновый тест. При обнаружении ошибок на этом этапе результаты должны быть немедленно сообщены врачу-трансфузиологу и в организацию здравоохранения (структурное подразделение), осуществляющее заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, для своевременного правильного оказания помощи больному, а также во избежание последующих трансфузий другим реципиентам в случае ошибочной идентификации.

Если не допущена ошибка и не обнаружена явная несовместимость, но по клиническому состоянию больного врач предполагает возможность посттрансфузионного осложнения или реакции, проводятся специфические исследования для каждого вида осложнения.

4.4.1. Исследования при гемолитическом осложнении

В иммунологической лаборатории проводятся тестирование в следующем порядке (рисунок 2). Прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ) выполняется в образцах крови до и после гемотрансфузии, для выявления фиксированных антител на эритроцитах.

Тест на эритроцитах, взятых перед трансфузией, используют для сравнения. Положительная реакция в образце после трансфузии (при условии отрицательного ПАГТ до трансфузии) свидетельствует об адсорбции антител на несовместимых эритроцитах больного и, следовательно, о наличии иммунологической несовместимости по антигенам эритроцитов. Однако, если переливаемые эритроциты были разрушены быстро, то ПАГТ в образце после гемотрансфузии может быть отрицательным, особенно, если проба заготовлена несколькими часами позже. Также ПАГТ будет отрицательным при неиммунном гемолизе, обусловленном повреждением эритроцитов, вследствие неблагоприятного температурного воздействия во время транспортировки, хранения или неправильного введения эритроцитов (использование нагнетательных инфузионных насосов, давящих манжет, игл с маленьким диаметром канала, добавление в контейнер лекарственных средств или гипотонических растворов).

Скрининг антител непрямым антиглобулиновым тестом (НАГТ) проводится в образцах крови до и после гемотрансфузии, для выявления аллоантител в сыворотке реципиента. При выявлении антител (поло-

жительный НАГТ) требуется дальнейшая их идентификация. При гемолитических осложнениях НАГТ часто бывает положительным в образцах крови до и после гемотрансфузии. Если перед трансфузией пробы на совместимость осуществлялись малочувствительными тестами, то несовместимость эритроцитов доноров могла быть не выявлена.

Клинико-лабораторные исследования при подозрении на острый гемолиз:

- направить образцы крови и мочи реципиента в клиническую лабораторию для выполнения клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови с обязательным исследованием общего билирубина, непрямой фракции билирубина, мочевины, креатинина, свободного гемоглобина, основных параметров коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, уровня фибриногена, РФМК, и др. при необходимости коррекции системы гемостаза).

Иммуногематологические исследования при подозрении на ПТРО:

- исследовать присутствие аутоантител к эритроцитам на образце крови реципиента до и после гемотрансфузии (ПАГТ).
- провести пробы на совместимость крови донора и реципиента в НАГТ.
- провести скрининг аллоантител в НАГТ с установлением специфичности на образце крови реципиента до и после трансфузии. Для подтверждения специфичности антител, вызвавших ПТРО, целесообразно исследовать антитела в элюате, полученном с эритроцитов больного, заготовленных после трансфузии.
Если специфичность антител выявлена, определить в предтрансфузионном образце крови реципиента и перелитых

Дать заключение о результатах лабораторных иммунологических исследований с дальнейшими рекомендациями по переливанию компонентов крови

Сопоставить результаты исследования крови донора и реципиента

Рисунок 2. Иммуногематологические исследования при подозрении на острый гемолиз

Если в образце крови реципиента до гемотрансфузии не выявлялись аллоантитела, а в образце после гемотрансфузии они обнаружены, то причина может заключаться в выработке антител после недавно проведенной трансфузии или в пассивном переносе антител в перелитом компоненте. Возможны случаи переноса антител при переливании плазмы, содержащей антитела. Невыявление аллоантител у реципиента перед трансфузией может быть связано со снижением их уровня, когда концентрация их становится недостаточной. После трансфузии уровень антител начинает постепенно подниматься из-за стимуляции вторичного иммунного ответа, и развиваются отсроченные посттрансфузионные реакции. Поэтому иногда необходимо выполнение тестов ПАГТ и НАГТ на дополнительных образцах, полученных через некоторое время после трансфузии.

Специфичность аллоантител устанавливается, если в образце крови после гемотрансфузии выявлен положительный НАГТ или ПАГТ. Если обнаружены только антитела, фиксированные на эритроцитах, необходимо провести элюцию антител с эритроцитов в образце после гемотрансфузии. Сыворотку реципиента или элюат исследуют с панелью типированных стандартных эритроцитов для установления специфичности антител. Специфичность антител важна для установления причины посттрансфузионного гемолитического осложнения и дальнейшего подбора эритроцитсодержащих компонентов крови. После определения специфичности антител, необходимо протестировать перелитые эритроциты на наличие антигенов, совпадающих по специфичности с антителами.

Если перелитые донорские эритроциты содержат антиген, идентичный специфичности обнаруженных аллоантител в сыворотке реципиента, то делают заключение, что причиной осложнения явилась несовместимость по данным антителам и антигенам.

Особенности показателей клинических лабораторных исследований при гемолитических реакциях и осложнениях:

- величина гемоглобина и гематокрита в крови реципиента ниже ожидаемого терапевтического эффекта гемотрансфузии;
- увеличение свободного гемоглобина в сыворотке крови реципиента;
- увеличение количества билирубина за счет непрямой фракции;
- в анализе мочи выявляется гемоглобинурия;
- повышенное содержание креатинина и мочевины в крови реципиента при развитии острой почечной недостаточности;
- изменение показателей коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ) — удлинены, уровень фибриногена снижен при развитии ДВС-синдрома.

Подтверждение гемолитической посттрансфузионной реакции или осложнения основывается на совокупности клинических и лабораторных данных:

- гемоглобинемия и гемоглобинурия;
- гемолиз в сыворотке крови (свободный гемоглобин);
- гипербилирубинемия за счет неконъюгированного билирубина;
- ПАГТ (+/–) на эритроцитах после гемотрансфузии;
- НАГТ (+) в сыворотке после гемотрансфузии;
- обнаружена несовместимость в холодовой и тепловой пробах;
- повышенные маркеры почечной, печеночной недостаточности, нарушения в системе гемостаза.

4.4.2. Исследования при подозрении на острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких

Так как причиной ОТОПЛ являются анти-HLA, анти-HPA или антитела к антигенам моноцитов, исследования должны быть проведены в лаборатории, располагающей методиками типирования антигенов и идентификацией антител этих систем (лаборатории организаций, заготавливающих кровь, лаборатории типирования тканей). Пробирки с кровью реципиента и контейнеры с остатком донорских гемокомпонентов должны быть доставлены по согласованию с такой лабораторией (*рисунок 3*).

Необходимо получить информацию о посттрансфузионном осложнении, где должно быть указано количество перелитых компонентов крови, время переливания каждого компонента, с какого компонента начались симптомы реакции, пол донора каждого компонента, перелитого за 6 часов от начала симптоматики. Тестирование заключается в установлении связи между генотипом реципиента и направленностью антител донора. Для тестирования необходимо получить кровь реципиента и образцы донорских компонентов крови, отделить плазму образцов трансфузионных средств, перелитых реципиенту для исследования, и провести типирование антигенов HLA классов I и II реципиента.

На первом этапе проводится тестирование образцов трансфузионных средств от доноров-женщин, перелитых за 2 часа до реакции на наличие анти-HLA антител классов I и II. Если обнаружены антитела, необходимо оценить корреляцию с генотипом антигенов HLA классов I и II реципиента. Если существует корреляция — нет необходимости в дальнейшем исследовании. Установить связь между генотипом реципиента и направленностью антител донора. Если нет корреляции — продолжить тестирование образцов компонентов крови от доноров-женщин, пере-

литых за 6 часов до реакции на наличие антител HLA классов I и II. Если обнаружены антитела, оценить корреляцию с генотипом HLA классов I и II реципиента. Если существует корреляция, нет необходимости в дальнейшем исследовании. Установить связь между генотипом реципиента и направленностью антител донора. Если нет корреляции, необходимо продолжить тестирование образцов компонентов крови от доноров-мужчин. Если обнаружена корреляция, исследования далее можно не проводить. Если не обнаружена корреляция антител с антигенами системы HLA, необходимо проведение дальнейших исследований на установление связи между генотипом реципиента и направленностью антител донора к антигенам гранулоцитов, а также моноцитов. Можно заморозить ДНК реципиента и плазму образцов компонентов крови, перелитых реципиенту, для дальнейших исследований в специализированной лаборатории.

Иммуногематологические исследования:

- 1) тестировать компоненты крови доноров-женщин, перелитых за 2 часа до реакции, на наличие анти-HLA антител I и II классов (скрининг и идентификация);
- 2) типировать лимфоциты реципиента по антигенам HLA I и II классов;
- 3) сопоставить результаты по пунктам 1 и 2, при наличии несовместимости исследование далее не проводить;
- 4) тестирование компонентов крови доноров-женщин, перелитых за 6 часов до реакции, на наличие анти-HLA антител I и II классов (скрининг и идентификация); повторить пункт 3;
- 5) тестировать компоненты крови доноров-мужчин (скрининг и идентификация антител HLA I и II классов).

Если нет возможности проведения HLA-типирования и поиска антигенов HLA антител, провести лимфоцитотоксический тест (ЛЦТ) между лимфоцитами реципиента и сывороткой перелитых компонентов, для контроля использовать сыворотки доноров, содержащие и не содержащие антитела.

Выделенные клетки реципиента и сыворотку донора можно отправить в специализированные центры для типирования антигенов тромбоцитов (HРА) и биологически активных медиаторов.

Дать заключение о результатах лабораторных иммунологических исследований с дальнейшими рекомендациями по переливанию компонентов крови

Рисунок 3. Иммуногематологические исследования при подозрении на ОТОПЛ

Подтверждение ОТОПЛ основывается на совокупности клинических и лабораторных данных — доказанная лабораторными данными связь между генотипом реципиента и специфичностью антител HLA классов I и II донора.

4.4.3. Исследования при подозрении на гипертермическую (фебрильную) негемолитическую реакцию

На *рисунке 4* представлен алгоритм иммуногематологических исследований при подозрении на гипертермическую (фебрильную) негемолитическую реакцию. При получении извещения о посттрансфузионной реакции, следует обратить внимание на наличие переливаний нелейкоредуцированных клеточных компонентов крови. Тестирование заключается в установлении связи между специфичностью антител реципиента и антигенов HLA классов I и II донора. Для тестирования необходимо получить кровь реципиента и образцы донорских компонентов крови. Провести поиск антител HLA классов I и II реципиента. Провести ДНК-типирование HLA классов I и II донора нелейкоредуцированных клеточных компонентов крови. При обнаружении корреляции исследование не продолжают. Если не обнаружена корреляция, можно заморозить ДНК донора и сыворотку реципиента, для дальнейших исследований в специализированной лаборатории для установления возможной несовместимости по гранулоцитарным антителам и антигенам.

Подтверждение ГФНР основывается на совокупности клинических и лабораторных данных: доказанная лабораторными данными несовместимость между генотипом антигенов донора и специфичностью антител HLA классов I и II реципиента.

Обратить внимание на переливания нелейкоредуцированных компонентов крови
Специфические исследования:
1) провести исследование образца сыворотки крови реципиента на антитела HLA класса 1 и 2 при необходимой трансфузии концентрата тромбоцитов можно использовать результат для поиска донора;
2) провести тестирование антигенов HLA класса 1 и 2 перелитых клеточных компонентов донорской крови.
Дать заключение о лабораторных иммунологических исследованиях при ПТРО с дальнейшими рекомендациями по переливанию компонентов крови

Рисунок 4. Иммуногематологические исследования при подозрении на ГФНР

4.4.4. Исследования при подозрении на аллергические (крапивница) и анафилактические реакции и осложнения после трансфузий компонентов крови

На *рисунке 5* представлен алгоритм иммуногематологических исследований при подозрении на аллергические (анафилактические) реакции и осложнения. К специфическим исследованиям является обнаружение дефицита IgA у реципиента и наличие у реципиента анти-IgA антител класса Ig G. Однако, исследования, проводимые согласно этому алгоритму, могут не выявить достоверную связь осложнения с антителами к Ig A.

Специфические исследования:
1) определить уровень IgA и IgE в сыворотке крови реципиента;
2) если доступно, провести определение антител к IgA.
При необходимости дальнейшего переливания эритроцитов использовать только отмытые эритроциты.
Дать заключение о лабораторных иммунологических исследованиях при ПТРО с дальнейшими рекомендациями по переливанию компонентов крови

Рисунок 5. Иммуногематологические исследования при подозрении на аллергическую (анафилактическую) реакцию

Необходимо дальнейшее исследование причин возникновения аллергических (анафилактических) реакций. Возможные дополнительные лабораторные исследования:

- триптазный тест — уровень активации тучных клеток;
- определение уровня триптазы в пробирках до и после гемотрансфузии (референсный уровень — 11,4 мкг/л).

Подтверждение аллергической и анафилактической реакции основывается на совокупности клинических и лабораторных данных:

- клиника кожных проявлений (крапивница, отек квинке), ангионевротического отека с ассоциированным стридором, свистящим дыханием, одышкой, кашлем, коллапса с симптомами шока (гипотония, тахикардия);
- реакция возникла на гемотрансфузию;
- исключение реакции на введенные лекарственные препараты одновременно с переливанием компонентов крови;
- обнаружен дефицит IgA < 0,05 г/л;
- обнаружена антитела к IgA;

— повышение уровня активации тучных клеток.

Определение концентрации триптазы в сыворотке подтверждает диагноз анафилактической реакции, однако этот метод пока малодоступен в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение безопасного и эффективного применения донорской крови и ее компонентов в медицинских организациях с лечебной целью не представляется возможным без создания системного подхода к своевременной клинико-лабораторной диагностике ПТРО. Согласно действующим нормативно-правовым документам, при выявлении реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, заведующий трансфузиологическим отделением или трансфузиологическим кабинетом организации, либо врач-трансфузиолог, назначенный приказом руководителя организации, должен:

- 1) организовать и обеспечить оказание реципиенту экстренной медицинской помощи;
- 2) незамедлительно направить руководителю организации, которая заготовила и поставила донорскую кровь и (или) ее компоненты, уведомление о реакциях и осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентами;
- 3) передать оставшуюся часть перелитой донорской крови и (или) ее компонентов, а также образцы крови реципиента, взятые до и после трансфузии (переливания) донорской крови и (или) ее компонентов, в организацию, которая заготовила и поставила донорскую кровь и (или) ее и резус-принадлежности донорской крови и (или) ее компонентов, а также для исследования на наличие антиэритроцитарных антител и маркеров гемотрансмиссивных инфекций;
- 4) осуществить анализ действий медицинских работников организации, в которой осуществлялась трансфузия (переливание) донорской крови и (или) ее компонентов, в результате которой возникла реакция или осложнение;
- 5) проведение лабораторной диагностики должно проводиться специалистами, имеющими подготовку для иммуногематологических исследований (клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций, подразделений службы крови, лабораторий медицинских организаций, заготавливающих донорскую кровь).

Руководители медицинских организаций, образовательных организаций, научных организаций, осуществляющих оказание медицинской помощи, независимо от организационно-правовой формы, а также руководители организаций федеральных органов исполнительной власти,

в которых федеральным законом предусмотрена военная и приравненная к ней служба, при выявлении в организации реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, представляют в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови, — Федеральное медико-биологическое агентство извещение о реакциях и об осложнениях в срок не позднее 5 рабочих дней с момента выявления реакции и (или) осложнения. Объем информации регламентирован приказом Минздрава России от 03.06.2013 г. № 348н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови» [4].

Применение единого порядка проведения клинико-лабораторной диагностики ПТРО будет способствовать повышению безопасности и эффективности трансфузиологической помощи пациентам.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Особенности предтрансфузионного статуса пациентов с наследственными нарушениями гемостаза / В. Д. Каргин, В. Е. Солдатенков, Н. В. Минеева, Л. П. Папаян, С. И. Капустин, А. В. Чечеткин, В. В. Бураков, К. А. Комиссаров, С. В. Гавровская, Н. Н. Силина. // Medline. ru.— 2018.— Т. 19.— С. 418–430.
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».
3. Минеева Н. В. Иммунологические посттрансфузионные осложнения // Трансфузиология.— 2001.— № 2.— С. 40–49.
4. Приказ Минздрава России от 03.06.2013 № 348н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови».
5. AABB Technical Manual, 16th ed.— Bethesda: AABB, 2008.— 1002 p.
6. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components // European Directorate for the quality of medicines and healthcare (EDQM).— Council of Europe, 2017.— P. 23–440.
7. Аграненко В. А. Дифференциальная диагностика гемотрансфузионных осложнений // Вестник службы крови России.— 2001.— № 1.— С. 17–21.
8. Бирюкова Л. С. Современная тактика лечения посттрансфузионных осложнений // Гематология и трансфузиология.— 2001.— № 5.— С. 23–29.
9. Отсроченные гемолитические трансфузионные осложнения / И. А. Пашкова, М. П. Можейко, Е. Ю. Арсенова, Н. В. Минеева // Гематология и трансфузиология.— 2009.— № 2.— С. 44–46.
10. Румянцев А. Г., Аграненко В. А. Гемотрансфузионная терапия.— М.: МАКС Пресс, 2002.— 643 с.
11. Трансфузиология: национальное руководство / под ред. проф. А. А. Рагимова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.— 1184 с.
12. Частота и структура осложнений, возникших после переливания донорской крови и ее компонентов в медицинских организациях Российской Федерации в 2014–2017 годах / О. В. Эйхлер, А. В. Чечеткин, Е. А. Бурдинская, И. Б. Власов, В. В. Данильченко, Н. В. Минеев

- ва, В. Е. Солдатенков, И. И. Кробинец // Трансфузиология. — 2018. — Т. 1., № 4. — С. 4–14.
13. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Клинические рекомендации / Б. А. Аксельрод, Е. Н. Балашова, А. Е. Баутин и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63., № 4. — Р. 372–435.
 14. Приказ Минздрава России от 25.11.2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
 15. Приказ Минздрава России от 02.04.2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

УДК: 615.38–06:612.1.002.3–071] 614.2

Ключевые слова: донорская кровь и ее компоненты, клинико-лабораторная диагностика посттрансфузионных реакций и осложнений.

**Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии
и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)**

**СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
ГРУППА 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕАКЦИЙ
И ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ТРАНСФУЗИЕЙ ДОНОРСКОЙ КРОВИ
И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ, В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Методические рекомендации
ФМБА России 30–2020

Директор, д-р мед. наук, профессор
Заместитель директора по научной работе,
д-р мед. наук, профессор
Ответственный за метрологию,
обеспечение и стандартизацию

А. В. Четкин

С. С. Бессмельцев

В. С. Маркетов

Исполнители:

научный руководитель,
руководитель клинического
отделения хирургической гематологии,
канд. мед. наук
руководитель научно-организационного отдела
д-р мед. наук, профессор
руководитель лаборатории изосерологии,
д-р биол. наук, профессор
д-р мед. наук, доцент
ведущий научный сотрудник, канд. мед. наук
старший научный сотрудник, канд. мед. наук
научный сотрудник, канд. мед. наук
младший научный сотрудник
младший научный сотрудник

В. Е. Солдатенков

В. В. Данильченко

Н. В. Минеева

А. И. Пашкова

В. Д. Каргин

В. В. Бураков

А. Г. Титов

К. А. Комиссаров

С. В. Гавровская

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Методические рекомендации

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА РЕАКЦИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ,
СВЯЗАННЫХ С ТРАНСФУЗИЕЙ
ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ,
В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Технический редактор: *Кронберг Т. В.*
Компьютерная верстка: *Дмитриева О. С.*

Бумага офсетная «Светокопи». Печать офсетная.
Гарнитура «Calibri». Подписано в печать 13.11.2020 г.
Печ. л. 2,5. Формат 60×90 ¹/₁₆.
Тираж 500 экз. Заказ № 226.

Отпечатано в типографии ООО «Типография “Победа”».
191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23, лит. «Б».
Тел.: (812) 612-40-92, 612-40-93
E-mail: vit-print@mail.ru