

УДК: 616.12-089-061:616.127.

«Гемотрансфузионные осложнения в практике интенсивной терапии»

Авторы: О.А.Лоскутов, А.Н.Дружина, Р.А.Волошин, И.Ю.Мокрик
А.Н.Гуртовенко, В.Ф.Онищенко, А.Н.Криштоф, В.В.Лазоришинец.

(Отделение хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей
младшего возраста ИССХ АМН Украины, Киев)

ИССХ АМН Украины, Киев. Директор: Г.В.Кнышов

Система доставки и потребления кислорода является ключевым звеном, вокруг которого формируется патогенез практически любого критического состояния и патологического процесса. [9].

Степень адекватности кровообращения определяется, в первую очередь тем, насколько полноценно осуществляется удовлетворение кислородных потребностей клеточных систем организма. Оценка гипоксии, как клинического состояния, требует исследования множества функций, установления взаимосвязей и взаимодействий между различными физиологическими факторами, так как нарушение функции переноса кислорода может происходить на различных уровнях – дыхательном, гемическом и циркуляторном [7].

Это положение в большой мере относится к нарушениям, возникающим на фоне значительного уменьшения уровня гемоглобина и гематокрита, в результате массивной кровопотери или чрезмерной гемодилюции.

Одним из общепринятых методов лечения подобных нарушений гомеостаза является гемотрансфузионная терапия.

Открытие групповых свойств крови, ее сложного антигенного состава, развитие методов консервирования и фракционирования донорской крови

привело к тому, что гемотрансфузии стали неотъемлемой частью терапии многих заболеваний и неотложных состояний [42,20].

Однако широкое и часто неоправданное использование метода переливания донорской крови и отдельных ее компонентов приводит не только к отсутствию ожидаемого лечебного эффекта, но и стало представлять определенную опасность [1,28].

При гемотрансфузии гетерологичной крови или ее препаратов приблизительно у 20% реципиентов констатируются посттрансфузионные реакции различной степени тяжести [5,3].

Одними из наиболее опасных гемотрансфузионных осложнений являются специфические иммунологические осложнения, которые могут развиваться вследствие полиморфизма групповых антигенов крови человека и их способности вызывать иммунный ответ [40]. Кроме этого, в патогенезе подобных реакций могут играть роль антитела, присутствующие в сыворотке крови и проявляющиеся при иммунном ответе [19]. При наличии таких антител донорская кровь, или эритроциты, переливаемые больному, должны соответствовать типовой принадлежности его крови. В противном случае может наступить обширная гемолитическая реакция [32]. В основе такой трансфузионной реакции лежит иммунологическая несовместимость, которая развивается, как правило, немедленно (если она обусловлена антителами, относящимися к системе АВ0, и антителами к редким антигенам). В отдельных случаях реакция бывает отсрочена на несколько часов (обычно в случае наличия антител к редким антигенам) [1,23]. Согласно последним сообщениям Д.Виньон риск развития подобных осложнений, возникающих в ходе гемотрансфузий, колеблется от 1:6000 до 1:12000 переливаний препаратов крови [2].

Как известно, в системе АВ0, только по антигену А существует шесть подгрупп, по антигену В – выделяют три основных подгруппы. В свою очередь Rh – система состоит из шести антигенов, из которых в практической работе обычно используется два: DCE и dce. Таким образом,

невозможно абсолютно точно совместить кровь донора и реципиента, что может проявляться в гемотрансфузионных реакциях различной степени выраженности [8].

По данным Французского общества трансфузиологов, с 1991 по 1994 гг. было зафиксировано 126 трансфузионных реакций, половина из которых были обусловлены несовместимостью по системе АВ0, а остальные – по другим антигенам [2]. Французским институтом трансфузиологии, который обобщил подобные сведения, было показано, что риск несовместимости не зависит от возраста пациентов. При этом у женщин отмечались более частые случаи иммунологической несовместимости, не связанные с системой АВ0. Как сообщают авторы, распространенность трансфузионных осложнений была выше в клиниках, использующих большие количества препаратов крови (эритроцитарную, тромбоцитарную и лейкоцитарную массу, свежезамороженную плазму). Проявления варьировали от легких реакций, практически не проявляющихся клинически (10% случаев), до смертельного исхода (23 % случаев). В 30 % случаев у больных отмечался озноб и лихорадка [2].

Реакции, не связанные с несовместимостью по системе АВ0, по данным R.Spence, преимущественно связаны с ошибками, приводящими к реализации действия редких антител [41]. К ним, по мнению автора, относятся: отсутствие проверки донорской крови на антитела к редким антигенам (26% случаев), ложные результаты пробы (30% случаев), не правильная интерпретация результатов пробы (25% случаев). Трансфузионные реакции, по своим проявлениям, были схожи с реакциями, возникающими при несовместимости по системе АВ0. Клинические проявления отсутствовали у 10%, озноб и лихорадку отмечали 50% больных [41].

Количество и вид редких антител, встречающихся в реакциях подобного рода, отличается значительной вариабельностью. Так, по данным Д. Виньон, чаще встречаются антитела к эритроцитарным антигенам системы

резус (CcDEe) и антитела Келл. Несколько реже обнаруживались антитела Даффи (Fy) и Кидд (Yk) [2].

К серьезным гемотрансфузионным осложнениям, которые по данным D.Johnson, составляют около 10% всех осложнений связанных с переливаниями препаратов крови, относится инфицирование донорской и аутологичной крови [24].

Среди инфекций, передаваемых с препаратами крови в европейских странах, наиболее часто встречаются бактериальные. Согласно последним данным, в таких странах, как Великобритания и Франция, риск заражения составляет от 1:25 000 до 1:50 000 переливаний [2]. Более половины случаев инфицирования донорской крови сопровождается развитием осложнений, представляющих угрозу для жизни пациентов [8].

Особенно неблагоприятные последствия наблюдаются при заражении грамотрицательной флорой [1]. Так, по литературным данным, ряд бактерий, например *Yersinia spp.* и *Pseudomonas spp.*, хорошо размножаются даже при температуре хранения крови +4°C и тромбоцитарной массы +22°C [35].

По данным трансфузиологических центров большинства европейских стран частота обнаружения вирусов HIV, HBV, HCV и HTLV, примерно одинакова, а риск ошибки лабораторной диагностики по определению инфицированности переливаемой крови к HIV составляет 6:100 000 000. Риск пропустить HbsAg – примерно 8:10 000 000 проверенных упаковок крови [2].

Использование донорской крови и ее компонентов может нести еще одну опасность, которая связана с тем, что антитела к различным вирусам не определяются, если у донора имеется ранняя стадия заболевания (так называемый «период окна»). Кровь, взятая у донора именно в этот период, и служит основным источником заражений [16]. Маркеры вируса в крови донора не обнаруживаются в связи с тем, что на ранней стадии заболевания они еще не проявляются. Как указывает в своих работах А.П.Зильбер

теоретический риск «периода окна» может колебаться для вирусов HBV от 26 до 128 суток [4].

Вирусные гепатиты вполне обосновано считаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. В литературе имеются данные о семи различных вирусах гепатита человека (A, B, C, D, E, F,G) [45]. Однако в настоящее время не существует диагностических тестов для определения вируса гепатита G у человека [5,26]. К тому же сегодня не существует диагностических тестов для определения следующих трансфузионных вирусов: вирус гепатита типа G, вирусы герпеса типа 6,7 и 8, паповавирусы, некоторые парвовирусы [5,30].

J.Reiksaitis [36] обнаружил высокую заболеваемость цитомегаловирусной инфекцией среди пациентов, которым проводились трансфузии крови, что, по мнению автора, позволяет с большой вероятностью предполагать связь возникновения инфекции с трансфузиями крови.

О важности данной проблемы позволяет судить пример Северной Америки, где около 50% взрослого населения являются сероположительными по отношению к цитомегаловирусной инфекции [10].

При гемотрансфузиях также может происходить передача человеческого T – клеточного лимфотропного вируса, болезни Крейтцфельда-Якоба. По мнению Б.Лисандер в начале следующего столетия может появиться новый вариант возбудителя болезни Крейтцфельда-Якоба, который займет одно из первых мест среди инфекционных осложнений, связанных с гемотрансфузиями [6].

По данным А.И.Воробьева [4] в США и Японии заражено ВИЧ-инфекцией около 80% детей, больных гемофилией, которым использовалась трансфузия криопреципитата и свежзамороженной плазмы. Согласно исследованиям центра по контролю за инфекционными заболеваниями Атланты (США), в США ежегодно регистрируется 43 случая инфицирования ВИЧ, связанных с трансфузией крови или ее компонентов [31]. В материалах

«Фонда здоровья Калнберза» (Латвия), указывается, что 0,6% доноров в Латвийской республике являются носителями вируса гепатита В, 1,3% доноров – вируса гепатита С, а у 0,8% доноров был обнаружен возбудитель сифилиса [5].

Были проведены также многочисленные исследования по воздействию переливаний донорской крови на малигнизацию. В ряде работ приводятся данные, что аллогенные трансфузии отмытых клеток, содержащих I класс антигенов, увеличивают инвазивность и злокачественность метилхлорант-реиндуцированной саркомы, как у крыс, так и у людей [33]. Другими исследователями [38] отмечена способность аллогенных трансфузий стимулировать рост метастазов в легких у крыс.

При исследовании выживаемости после радикальных оперативных вмешательств по поводу рака толстого кишечника F.Amato [11] сообщает, что летальность была значительно выше в группах больных, которым производились гемотрансфузии, по сравнению с пациентами контрольной группы, которым переливание крови или ее компонентов не проводилось. В результате дальнейших исследований [44,13] было сделано заключение, что среди пациентов, которым проводилось переливание трех доз эритроцитарной массы, отмечен более высокий процент рецидивов злокачественных опухолей.

Осложнения, возникающие при гемотрансфузиях, могут быть связаны с недостаточной эффективностью методов консервации и хранения донорской крови [4,37].

В течение нескольких часов хранения крови происходит процесс агрегации тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к формированию микроагрегатов [3]. Несмотря на то, что клеточными компонентами этих микро сгустков являются погибшие клетки, как указывают в своих работах G.Liod [27], они довольно активны с биохимической точки зрения.

Подсчитано, что в 1 мл консервированной цитратом крови в первый день содержится около 200, а при двухнедельном хранении - около 200 тыс.

агрегатов и сгустков фибрина диаметром до 200 мкм [4]. Следовательно, при переливании одного литра консервированной крови в день ее заготовки в сосудистое русло больного может быть инфузирвано 200 000 сгустков.

Размеры микроагрегатов могут совпадать с размерами прекапиллярных артериол легких, что может привести к окклюзии этих сосудов [3]. К тому же компоненты, входящие в состав микроагрегатов могут инициировать высвобождение биохимически активных веществ, которые в свою очередь будут способствовать развитию респираторного дистресс-синдрома (РДС) [3]. По А.Fowler с соавт. [17] частота возникновения РДС при инфузии больших доз донорской крови составляет около 4,6%, причем летальность при этом, по данным автора, достигает 44,4%.

С попаданием микроагрегатов в кровяное русло реципиента связано значительное снижение уровня тромбоцитов крови после гемотрансфузии, что объясняется воздействием микро-сгустков на секвестрационную функцию селезенки [22].

В работах ряда авторов отмечено, что после гемотрансфузий снижается концентрация и активность фибринэктина – гликопротеина, способствующего захвату бактерий ретикулоэндотелиальной системой, что ведет к снижению защитной функции организма реципиента [25,39]. Так в частности Р.Tarter [43] при исследовании пациентов, оперированных по поводу резекции толстого кишечника на фоне злокачественных новообразований, отмечает, что у больных, которым производились гемотрансфузии, количество инфекционных осложнений было в полтора раза выше, по сравнению с пациентами, у которых не использовалось переливание крови.

Негемолитические фебрильные посттрансфузионные реакции (НГФР) – составляют около 70% от всех реакций, связанных с переливанием крови [34]. По данным Н.А.Perkins и соавт. [34] около 1% всех больных, получавших гемотрансфузионную терапию, были подвержены таким реакциям. Однако, как указывает автор, частота развития НГФР значительно

выше у пациентов, вынужденных часто прибегать к гемотрансфузиям (например, у больных с β – талассемией), где частота реакций подобного типа достигает 45%.

Аллоиммунизация – продукция антител к чужеродным HLA антигенам является потенциальной проблемой для всех больных, которым производится переливание эритроцитарной донорской массы и плазмы, но особенно это касается тех пациентов, которые получают продукты крови регулярно [21,14]. Как отмечают авторы, около 40-50% таких реципиентов становятся аллоиммунизированными, хотя еще более высокие цифры приводятся для больных с апластической анемией и много рожавших женщин.

На примере больных с острым миелолейкозом [12] показано, что развитие данного осложнения резко ухудшает прогноз пациентов, а количество летальных исходов возрастает в среднем в три раза.

N.Opelz и O.Terasaki еще в 1978 году [25] доказали, что переливание крови сопровождается иммуносупрессивным эффектом на примере лучшей приживаемости трансплантированных почек у больных, получавших до операции гемотрансфузии. Непосредственный причинный фактор в переливаемой крови, приводящий к иммуносупрессии, остается точно не известным до настоящего времени, хотя на этот счет существует множество теорий [12,18]. Одна из них определяет лейкоциты, несущие на себе HLA – антигены класса II, как возможную причину развития данного феномена [29].

Риск, связанный с использованием препаратов крови, с каждым годом становится все меньше благодаря разработке высокочувствительных проб для проверки на инфекции, тщательному отбору доноров, обучению медперсонала, имеющего отношение к трансфузиологическим мероприятиям.

Однако, несмотря на все это, примерно у 1 больного из 100 развивается пирогенная реакция, а у 1 из 100 000 – анафилактическая или анафилактоидная. Риск бактериального заражения составляет приблизительно 1:25 000. Несмотря на то, что исследование HbsAg стали

проводить раньше других, остающийся риск вирусной инфекции для гепатита В сохраняется наиболее высоким.

Неудивительно, что методы сбережения крови привлекают к себе все большее внимание, так как позволяют больному избежать иммунологических, инфекционных и целого ряда других осложнений, связанных с переливанием крови. Такой поворот в отношении к проводимым гемотрансфузиям хорошо отражает высказывание французского профессора А.Castaigne: «В 1970 году кровь была волшебным, спасающим жизнь веществом, ... теперь же - мы знаем, что ни одно переливание крови не бывает безопасным» [15].

Таким образом, определение показаний к переливанию крови и ее компонентов, заслуживает пристального внимания со стороны врачей всех специальностей, использующих в своей практике гемотрансфузии.

Список литературы

1. Аграненко В.А., Скачилова Н.Н. Гемотрансфузионные реакции и осложнения.- М.: Мед., 1986. - 246 с.
2. Виньон Д. Риск, связанный с переливанием крови // Анест. и реан., прилож.: Альтернативы переливанию крови в хирургии. М.: Медицина.- 1999.- С. 27-42.
3. Земсков В.С., Коваль П.Б., Гура А.В. Современные требования к использованию фильтров при гемотрансфузиях и инфузионной терапии в Европейском Союзе и США.- К.: Вік, 1996.- 26 с.
4. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия (принципы и методы бескровной хирургии).- Петрозаводск: ПетрГУ, 1999.- 120 с.
5. Калнберзс В.К., Калнберза М.В., Жукова Ю.В. Гемотрансфузия в современной хирургии // Проблемы гематологии.- 1999.- №2.- С. 9-10.
6. Лисандер Б. Сравнительная оценка различных методов сбережения крови в хирургии // Анест. и реан., прилож.: Альтернативы переливанию крови в хирургии. М.: Медицина.- 1999.- С. 81-93.

7. Рид А.П., Каплан Дж.А. Клинические случаи в анестезиологии. - М: Медицина, 1997.- 352 с.
8. Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Под. Ред. Б.В. Петровского,- М.: Медицина, 1979.- 463 с.
9. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. - М: Медицина, 1988.- 288 с.
10. Стариков А.В., Трещинский А.И., Коваль П.Б. Переливание крови, метастазирование и инфекция // Боль, обезболивание, интенсивная терапия.- 1998.- №1.- С.35-38.
11. Amato F. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: Meta – analysis stratified on risk factors // Diseases Colon at rectum.- 1998.- Vol.41.- P. 570 - 576.
12. Blamberg N., Heal R. Effects of transfusion on immune function, cancer recurrence and infection // Arch. Pathology and laboratory med..- 1994.- Vol. 8.- P. 371 - 375.
13. Blamberg N., Heal R., Murphy P. Association between transfusion of whole blood and recurrence of cancer // Br. Med. J.-1986.- Vol.93.- P.530 - 536.
14. Brand A., Claas F., Voogt P. et al. Alloimmunization after leukocyte – depleted multiple random donor platelet transfusion // Vox. Sang.- 1988.- Vol. 54.- P.160 - 165.
15. Castaigne A. (1992) SIDA transfusionel – Un centre de surveillance des maladies est. indispensable. Concourse médical, 114 (1): 73.
16. Cohen J.A., Brecher M. Perioperative autologous blood donation: benefit or detriment ? A mathematical analysis // Transfusion.- 1995.- Vol. 35.- P.640-644.
17. Fowler A.A., Richard F.N., James T.G. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions // Ann. of Internal medicine.- 1983.- Vol. 98.- P. 593 - 597.
18. Grzelak M. Blood transfusion down regulate hematopoiesis and subsequently down regulate the immune response // Transfusion.- 1998.- Vol.38.-

P.1104 - 1107.

19. Greenburg A.G. Benefits and risks of blood transfusion in surgical patients // *World J.Surg.*- 1996.- Vol. 20.- P.1189-1193.

20. Gruttan M., Hanley F. Platelet transfusion therapy // National Institute of Healths Consensus Conference.- *JAMA*, 1987.- Vol. 257.- P.1777-1783.

21. Harold T., Meryman H. Transfusion – induced alloimmunization and immunosuppression and the effects of leukocyte depletion // *Transfusion medicine reviews.*- 1989.- Vol.3.- P.180 - 193.

22. Hart S., Bareford D., Smith N. Post-transfusion thrombocytopenia: its duration in splenic and asplenic individuals // *Vox. Sang.*- 1990.- Vol. 59.- P.123 - 125.

23. Hebert P.C., Wells G., Marshall C. Transfusion requirements in critical care // *JAMA.*- 1995.- Vol. 203, №3.- P.1439-1444.

24. Johnson D.P. Infection after knee arthroplasty // *Acta. Orthop. Scand.*- 1993.- Vol. 64.- P. 31-48.

25. Klien H., Tartter P. Immunosuppressive effect of blood transfusion (1ed.).- Chic.: BookC°,1991.- 235 p.

26. Linnen C. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent // *Science.* 1996.- Vol. 271.- P. 505-510.

27. Liou G., Marshall L. Blood micro aggregates: Their role in transfusion reactions // *Intensive Care World.*- 1986.- Vol. 3.- P. 119 - 122.

28. Liou G.M., Marshall L. Blood micro aggregates: Their role in transfusion reactions // *Intensive Care World.*- 1986.- Vol.3.- P.119-122.

29. Meryman H.T. Transfusion induced alloimmunization and immunosuppression and effects of leukocyte depletion // *Trans. Med. Rev.*- 1989.- Vol.3.- P. 180 - 193.

30. Mosley D. Safe always safe? Pooled plasma derivatives and viral hepatitis // *Gastroenterology.*- 1996.- Vol.110.- P. 1307 - 1311.

31. Papers published by the American Associations of Blood Banks / Sirchia G., Meryman H. - N.Y.: DerT, 1989. – 189 p.

32. Parkinson D.R. Seminars in Hematology.- NY: RedC°, 1997.- Vol. 34(3) (suppl 2).- 290 p.
33. Parrot N, Lennard T., Pround G. Experimental tumor growth is maximally augmented by cellular transfusions // Aster. 12 Int. Cong. Transplantation Soc. - NY: MB.-1988. - P. 77 – 83.
34. Perkins H.A., Payne R., Ferguson J. Non – hemolytic febrile transfusion reactions. Quantitive effects of blood components with emphasis on isoantigenic incompatibility of leukocytes // Vox. Sang.- 1988.- Vol.11.- P.598 - 600.
35. Petz L.D. Platelet Transfusions // In: Petz L.D., Swisher S.N., Kleinman S. Clinical Practice of Transfusion Medicine (3rd ed.).- N.Y.: Churchill – Livingstone, 1996.- P. 359 – 412.
36. Reiksaitis J., Brown L., Me Kuqie M. Risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not recuving exogenous immunosuppression // J. Infect. Dis.- 1988.- №157.- P. 523-529.
37. Rossi E. Principles of Transfusion medicine (2d.) – NY: G&D, 1996.- 739 p.
38. Singh S., Murguet R., Jukel J. Effect of blood transfusions and surgery on metastatic growth and immune parameters in a cat model / Abstr. 12 Int. Cong. Transplantation Soc.- NY: MB.-1988.- P. 124 - 130.
39. Snyder E.L., Mosher D.F., Hezzey A. Effect of blood transfusion on plasma fibronectin // Anesthesiology.- 1980.- Vol.53.- P.191 - 194.
40. Spence R.K. Emergins trends in surgical blood transfusion // Seminars in Hematology.- Boston.: MB.-1997.- Vol. 34(3)(suppl 2).- P.48-53.
41. Spence R.K., Cernaianu A.C., Carson J., DelRossi A.J., Transfusion and surgery // Curr. Probl. Surg.- 1993.- Vol.30, №12.- P.101-180.
42. Stehling L.C., Berry A., Ellison N. Questions and answers about transfusion practices. (pamplet) American Society of Anesthesiologists.- N.Y.: MB, – 1987.- 380 p.
43. Tarter P. Blood transfusion and infections complications following colorectal cancer surgery // Br. J. Surg.- 1988.- № 75.- P.789-792.

44. Vamvakes D. Transfusion – association cancer recurrence and postoperative infection: Meta – analysis of randomized controlled clinical trials // Transfusion.- 1996.- Vol. 36.- P. 175 – 182.

45. Whyte R. Hepatitis C-associated osteosclerosis after blood transfusion // Am. J. Med.- 1997.-Vol.102.- P.219-222.

Резюме. Работа посвящена обобщению осложнений, которые могут возникать при проведении переливания крови и ее компонентов. На результате анализа работ отечественных и зарубежных авторов, в статье освещены опасности, непосредственно связанные с проведением гемотрансфузионной терапии.

Ключевые слова: интенсивная терапия, кровь и ее компоненты, переливание крови, опасности и осложнения гемотрансфузий.

«Гемотрансфузійні ускладнення в практиці інтенсивної терапії»

Автори: О.А.Лоскутов, А.М.Дружина, Р.О.Волошін, І.Ю.Мокрік
О.М.Гуртовенко, В.Ф.Оніщенко, А.М.Кріштоф, В.В.Лазоришинець.

Резюме. Работа присвячена узагальненню ускладнень, що можуть виникати при проведенні переливання крові і її компонентів. На результаті аналізу робіт вітчизняних і закордонних авторів, у статті освітлені небезпеки, безпосередньо пов'язаних із проведенням гемотрансфузійної терапії.

Ключові слова: інтенсивна терапія, кров і її компоненти, переливання крові, небезпеки й ускладнення гемотрансфузій.

«Complications after the hemotransfusion in intensive care»

Authors: O.Loskutov, A.Druzhina, R.Voloshin, I.Mokrik, A.Gurtovenko,
V.Onishenko, A.Krishtof, V.Lazorishinec.

Summary: this article analyses and colligates the works of the domestic and foreign authors about the complications and risk used to be after the hemotransfusions and blood products transfusions.

Key words: intensive care, blood, blood components, hemotransfusion, risk and complications of hemotransfusion.