

Общие принципы и показания к трансфузиям

- **Гемотрансфузия** – операция трансплантации ткани организма, проводимую по строгим показаниям для достижения заместительного эффекта при дефиците у больного того или иного компонента крови.

Принципы трансфузионной терапии в педиатрии

- показаний к переливанию цельной крови нет;
- доказательство целесообразности прямых переливаний отсутствуют;
- риск посттрансфузионных реакций, осложнений, возможность гиперволемии, аллоиммунизации, переноса возбудителей вирусных, бактериальных и паразитных заболеваний;
- принцип компонентной терапии - эритроциты, тромбоциты, плазма;
- получение компонентов в условиях отделений/банков многопрофильных детских больниц
- контроль компонентов в больнице

Общие принципы и показания к трансфузиям

- Анемия - наиболее распространенное гематологическое проявление при многих заболеваниях и синдромах у детей.
- Организм при анемии испытывает дефицит в эритроцитах и гемоглобине в единице объема крови, тогда как объем плазмы не изменен или повышен.

Общие принципы и показания к трансфузиям

- Регулярные хронические трансфузии эритроцитов играют важную роль в лечении следующих заболеваний у детей:
 - 1. талассемия;
 - 2. серповидноклеточная анемия;
 - 3. гемоглобинопатии;

Общие принципы и показания к трансфузиям

- 4. апластические состояния (наследственные или приобретенные) с панцитопенией или чистой красноклеточной аплазией;
- 5. наследственные гипорегенераторные нарушения функции костного мозга (синдром Фанкони, синдром Даймонда-Блекфана);

Общие принципы и показания к трансфузиям

- 6. предлейкозные состояния и лейкозы;
- 7. анемии, сопутствующие хроническим заболеваниям (желудочно-кишечные и почечные, злокачественные опухоли, эндокринные заболевания, хронические воспалительные процессы);
- 8. анемии, обусловленные хронической кровопотерей.

Трансфузионная терапия



Трансфузионная терапия

- Обязательным является письменное согласие больного на переливание крови и ее компонентов.
- В исключительных случаях показания к переливанию и объем гемотрансфузии определяются консилиумом врачей.
- Вся полнота ответственности за переливание крови и ее компонентов возлагается на **врача**, который проводит гемотрансфузию (переливание других трансфузионных сред).

Общие принципы и показания к трансфузиям

- Основным методом лечения этих заболеваний является переливание эритроцитарной массы, отмывтых эритроцитов, *а не цельной крови.*
- *Детям при переливании крови и ее компонентов используется только одногруппная резус-совместимая кровь.*

Общие принципы и показания к трансфузиям

- Решение вопроса о гемотрансфузии каждого ребенка следует оценивать с учетом прежде всего клинических, а не лабораторных показателей.

Общие принципы и показания к трансфузиям

- Отсутствие:
 - 1. клинических симптомов;
 - 2. отрицательной динамики, характеризующих анемическую гипоксию
 - 3. если не предполагаются оперативные или какие-либо другие вмешательства, которые могут вызвать дальнейшее снижение гемоглобина,
- **от трансфузий следует отказаться и обсуждать вопрос о применении альтернативных методов терапии.**

Альтернативные методы лечения анемии

- Наиболее частые клинические состояния, связанные с недостаточной продукцией эндогенного эритропоэтина:
 - 1. Воспалительные и хронические болезни почек;
 - 2. Острые и хронические воспалительные процессы: ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника,

Стандарты компонентов крови для педиатрии

= доза кроводачи 500,0 +50,0

= стандарты доз:

плазмы 250,0;

эритромаcсы 250,0;

тромбовзвеси 0,5 - 0,75 $\times 10^{11}$

= преимущества аппаратного забора компонентов

30 мин 600, 0 плазмы

1 час 500,0 эритроцитов

2,5 часа 4 - 6 доз тромбоцитов

СКРИНИНГ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ

• HVG-B	• HBsAg (ИФА); anti-Hbcor IgM (EIA и ELISA); anti-HBs
• HVG-C	• антитела к Ag C100-3 (ИБ)
• Другие гепатиты (D, G, F, E)	• определение сывороточной аланинаминотрансферазы
• СПИД	• I + II (р 24, qр 160 и др.) • обязательно (ИФА)
• ЦМВ	• обязательно (ELISA)
• HTLV-1	• единые стандарты для взрослых и детей
• Сифилис	• единые стандарты для взрослых и детей
• Серологические тесты (AB0, RhD)	• единые стандарты для взрослых и детей

Запрещено использовать доноров с любыми формами энцефалита, малярии, паразитарных заболеваний, лептоспирозом, геморрагическими лихорадками.

Хранение компонентов крови

Цельная кровь и эритроциты при $t^0 +2-6^0\text{C}$ до 4 недель

Свежезамороженная плазма (замороженная в течение первых 4-х часов после забора) при $t^0 -18-20^0\text{C}$ и ниже - 12 месяцев

Тромбоциты в мешках на магнитных мешалках (встряхивателях, вибраторах) при $t^0 +22, +24^0\text{C}$ - 5 дней

Примечание: у недоношенных и новорожденных детей используется эритромаасса со сроком хранения не более 5-7 дней из-за угрозы гиперкалиемии

Правила проведения трансфузий компонентов крови

- контроль маркировки, групп крови донора и реципиента, перекрестная проба на совместимость
- осмотр флакона, мешка на повреждение и/или гемолиз
- кровь не подогревается, можно подогревать только во время прохождения по трубке (системе)
- переливание крови проводят только через спецсистемы (фильтры с порами 170-260 мсм), нельзя !!! подсоединить к инфузионным системам, содержащим жидкости: 5% декстроза вызывает гемолиз, лактат Рингера из-за содержания Ca^{++} может вызвать свертывание
- вводить медленно, особенно в первые 30 мин. (биологическая проба)
- помнить о контроле через 2 часа после трансфузии

Основные причины и опасности гемотрансфузионных осложнений

Технические погрешности:

- ошибки в документации трансфузионных сред
- воздушная эмболия
- тромбозэмболия
- превышенные объемы трансфузии и сроки хранения трансфузионных сред;
- перегревание, переохлаждение;
- бактериальное загрязнение

Основные причины и опасности гемотрансфузионных осложнений

Негемолитические реакции и осложнения

- пирогенные;
- аллергические
- анафилактические;
- цитратная интоксикация (гипокальциемия);
- гиперкальциемия;
- гемосидероз;
- недоучет противопоказаний к трансфузиям;
- гиперволемиа;
- синдром массивных трансфузий;
- острая легочная и/или сердечная недостаточность;
- коагулопатия (ДСВ-синдром и др.)

Основные причины и опасности гемотрансфузионных осложнений

Иммунные реакции и осложнения:

- несовместимость по системе АВ0;
- несовместимость по системе резус;
- несовместимость по системам Келл, Даффи, Челлано и др.;
- опасный универсальный донор 0(I) группы;
- аллоиммунизация;
- аллоиммунная рефрактерность;
- болезнь «трансплантат- против - хозяина»;
- иммуносупрессия;
- тромбоцитопеническая пурпура.

Основные причины и опасности гемотрансфузионных осложнений

Заражения инфекционным и вирусными заболеваниями:

- септицемия;
- вирусы гепатита (HVB, HVC, HVD, HVG, HVE, HVF и др.);
- вирусы иммунодефицита (HIV I/II);
- Т- лимфотропный вирус (HTLV I/ II);
- цитомегаловирус (CMV);
- малярия;
- сифилис;
- токсоплазмоз;
- хламидиоз;
- паразитарные, грибковые заболевания

Трансфузии эритроцитов при острой кровопотере и/или гемолизе (ГБН, дефицит Г6ФДГ и др)

- клинические проявления недостаточности возникают при потере ОЦК от 25% и более (гиповолемия, артериальная гипотензия, ССН)
- I-й этап - гемодилюция - восполнение ОЦК кристаллоидами и/или коллоидами (30- 40 мл/кг)
- II -й этап - трансфузия эритроцитов из расчета 15-20 мл/кг
- при потере ОЦК 30-40% - трансфузии эритроцитарной массы и кровезаменителей могут использоваться одновременно
- при ОЦК < 10% и/или отсутствии клинических признаков гиповолемии гемотрансфузии не показаны

ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

- Гемоглобин 70-80 г/л или >80 г/л (Ht-0,25-0,3)
 - при нестабильности сердечно-сосудистой системы и/или продолжающемся кровотечении
 - Доза 10 см³/кг в течение 3-4 часов
- Гемоглобин < 50 г/л (Ht<0,2)
 - скорость трансфузии уменьшается до 3-5 см³/кг в течение 3-4 часов с тщательным мониторингом жизненно-важных функций
 - повторные трансфузии через 12-24 часов
- 1 см³ клеток/кг увеличивает Ht на 1%

ТРАНСФУЗИИ ТРОМБОЦИТОВ В ГЕМАТОЛОГИИ\ОНКОЛОГИИ

- Количество тромбоцитов < 15-20.000 в 1 мкл при ПХТ
- Количество тромбоцитов < 30-50.000 в 1 мкл при анемии кровотечения или кровоизлияния в слизистые/ при операциях
- Количество тромбоцитов < 100.000 при наличии кровоизлияния в мозг
- 1 доза тромбоцитов от 5×10^{10} до 1×10^{11} клеток или 4 дозы на 1 м^2 тела
- Доза тромбоцитов при аферезе - $4-6 \times 10^6$ клеток или 1 доза расчет для введения 1 доза на 10 кг или 1 доза при аферезе
- Формула расчета прироста тромбоцитов:
 - Прирост = $\frac{5,5 \times 10^{10} (\text{число доз}) \times 0,5}{\text{тромбоцитов общий объем крови} \times 10}$
- 1 доза тромбоцитов повышает уровень на 10.000-12.000 в 1 мкл

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ТРАНСФУЗИЯМ ТРОМБОЦИТОВ

- Лихорадка
- Инфекции
- ДВС
- Гиперспленизм

- Аутоантитела
- Аллоантитела
 - (к HLA и тромбоцитарным антителам)
- Геморрагии
- ЦИК

ПРАВИЛА ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОСТИ

- Использование лейкоцитарных фильтров
- Применение HLA-подобранных тромбоцитов от определенного донора
- IVGG 1 г/кг перед трансфузией
- Плазмоферез
- Глюкокортикоиды

Свежезамороженная плазма

Показания:

- восполнение объема плазмы (предпочтительно - альбумин или синтетические коллоиды)
- восполнение дефицита факторов свертывания (предпочтительно - фактора VIII, IX, PPSB, Новосевен AT-III)
- восполнение антител (предпочтительно IVIG), компонентов комплемента (предпочтительно C_{1q}, C₆₋₇ и др.)

Примечания:

- СЗП в международной практике рассматривается исключительно как сырье для получения препаратов плазмы (17 препаратов для аптечной сети)

Альтернативные методы лечения анемии

- Наиболее частые клинические состояния, связанные с недостаточной продукцией эндогенного эритропоэтина:
 - 1. Воспалительные и хронические болезни почек;
 - 2. Острые и хронические воспалительные процессы: ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника,

Альтернативные методы лечения анемии

- инфекции, СПИД;
- 3. Злокачественные новообразования с сопутствующей ПХТ или без нее: солидные опухоли, множественная миелома, злокачественные лимфомы.
- 4. анемия недоношенных.

Альтернативные методы лечения анемии

- Стартовая доза рекомбинантного эритропэтина: 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, вводимая в виде в/в инъекции в течение 1-2 мин.
- Дальнейшее повышение дозы зависит от начальной реакции и крайней необходимости в коррекции анемии.
- Доза обычно повышается ступенчато на 25 МЕ/кг с интервалом в 4 недели.

Альтернативные методы лечения анемии

- Максимальная доза не превышает 200-300 МЕ/кг 3 раза в неделю.
- Когда достигается уровень гемоглобина 100 – 200 гр/л или величина гематокрита 30-35%, общая поддерживающая доза ЭПО (в среднем 100 – 300 МЕ/кг) может быть разделена на 2 – 3 инъекции.
- Перед и во время лечения ЭПО у всех пациентов определяется уровень ферритина.

Альтернативные методы лечения анемии

- У пациентов со злокачественными новообразованиями используют более высокие дозы ЭПО от 300 до 900 МЕ/кг/неделю.
- Более подходящим является подкожное введение, 3 раза в неделю.



СТРУКТУРА ФАКТОРА VII_a СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

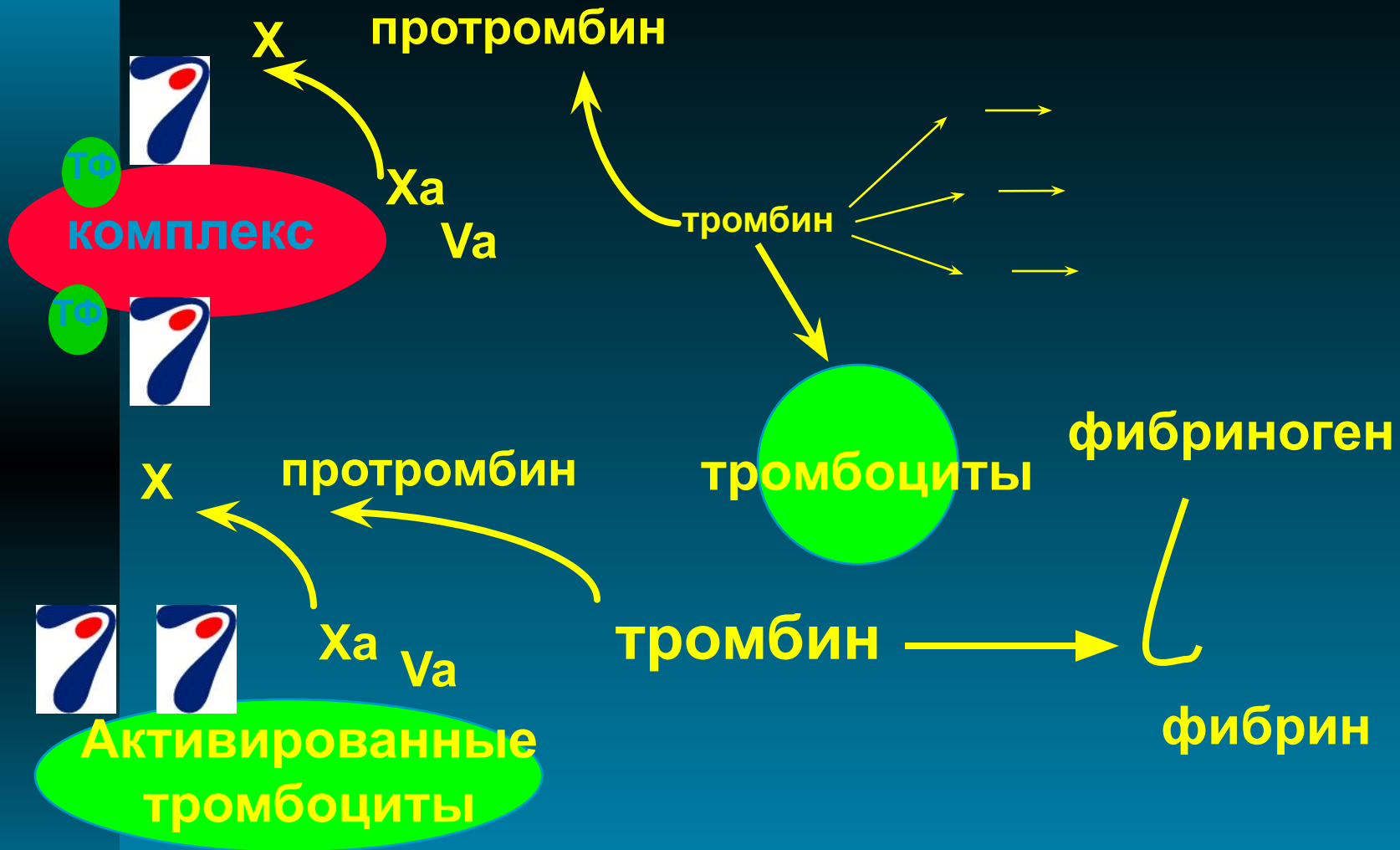
- Фактор VII (F VII) является высокомолекулярным белком, обладающим протеазной активностью
- Молекулярная масса FVII 50 кДа
- FVII принадлежит к группе витамин K-зависимых коагуляционных протеаз (вместе с II, IX и X факторами)
- FVII циркулирует в крови в виде одноцепочечного белка, состоящего из 406 аминокислот
- Активная форма FVII (FVII_a) состоит из двух цепей и образуется путем специфического расщепления в точке Arg 152
- FVII синтезируется в печени

Механизм коагуляции

Механизм коагуляции состоит из:

- Стартовый сигнал.
- Система усиления:
 - Факторы коагуляции V, VIII, IX и XI
 - Активированные тромбоциты
- Система генерации тромбина:
 - Факторы коагуляции II и X

НовоСэвен®. Механизм действия.



НовоСэвен® Форма выпуска.

Дозировки:

- флакон 1,2 мг
- флакон 2,4 мг
- флакон 4,8 мг



Препарат поставляется вместе с:

1. растворителем (вода для инъекций)
2. стерильной иглой для разведения
3. шприцем для разведения и введения
4. системой для переливания

НовоСэвен. Сроки и условия хранения

Флакон 1,2 мг	СРОКИ ХРАНЕНИЯ:	2 года
Флаконы 2,4 мг и 4,8 мг		3 года

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

- в холодильнике при температуре + 2-8 С
- не замораживать
- не подвергать воздействию солнечных лучей
- разведенный раствор сохраняет стабильность до 3 часов

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ НовоСэвен



СЕРЬЕЗНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ НовоСэвен

РЕАКЦИИ	Количество больных	Процент
Анафилактический шок	1	0,05
ДВС-синдром	2	0,1
Острая почечная недостаточность	1	0,05
Стенокардия	2	0,1
Суправентрикулярная тахикардия	2	0,1
Нарушения функции печени	2	0,1
Атаксия	1	0,05
Сниженный терапевтический ответ	3	0,15
Повышенный терапевтический ответ	1	0,05
Повышение уровня иммуноглобулинов	1	0,05

Отмечено, что серьезные побочные реакции развиваются у больных, имеющих фоновые патологические состояния: нарушения функции печени, ДВС-синдром, СКВ, ОПН, атаксию и др.

НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ НовоСэвен

РЕАКЦИИ	Количество больных	Процент
Гипертензия	16	0,8
Кожные реакции	15	0,76
Лихорадка	6	0,3
Головная боль	5	0,25
Носовые кровотечения	4	0,2
Снижение фибриногена плазмы	4	0,2
Удлинение протромбинового времени	3	0,15
Различные другие	18	0,9

Незначительные побочные реакции легко контролировались симптоматической терапией и НЕ ТРЕБОВАЛИ отмены препарата НовоСэвен.

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА НовоСэвен

- Отсутствие риска передачи вирусов человека (генно-инженерный препарат)
- несколько ступеней хроматографической очистки от примесей
- минимум побочных реакций (0,8-3,6%)
- минимальный риск тромбообразования (0,5%)
- отсутствие образования антител

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА НовоСэвен с другими лекарственными препаратами

- Не следует одновременно вводить концентрат протромбинового комплекса и НовоСэвен
- При переходе от лечения концентратами протромбинового комплекса к лечению препаратом НовоСэвен следует сделать перерыв не менее 2-х часов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХ ДОЗИРОВОК ПРЕПАРАТА Ново Сэвен

- Доза 35 мкг/кг
 - 35 больных гемофилией А и В, с ингибитором и без
 - Геморрагических эпизодов - 79
 - Среднее количество инъекций - 2,8
 - Отличная эффективность - 59 %
 - Хорошая эффективность - 12 %
 - Частичная эффективность - 17 %
 - Дозировка препарата Ново Сэвен 35 мкг/кг является СУБОПТИМАЛЬНОЙ.
- Доза 70 мкг/кг
 - 43 больных гемофилией А и В, с ингибитором и без
 - Геморрагических эпизодов - 100
 - Среднее количество инъекций - 3,2
 - Отличная эффективность - 60 %
 - Хорошая эффективность - 11 %
 - Частичная эффективность - 20 %
 - Дозировка препарата Ново Сэвен 70 мкг/кг является СУБОПТИМАЛЬНОЙ.

ДОЗА ПРЕПАРАТА НовоСэвен

- Наиболее эффективна доза **90** мкг/кг
- Введение - болюсное, внутривенное
- Кратность введения - каждые **2** часа до появления терапевтического эффекта
- Затем интервалы между введениями увеличивают до: **4, 6, 8** или **12** часов

Доза препарата НовоСэвен в педиатрической практике

- Скорость выведения рФVIIa у детей и подростков, особенно моложе 15 лет, в 3 раза выше по сравнению со взрослыми (U.Hedner)
- Доза препарата НовоСэвен в педиатрической практике окончательно не разработана
- Рекомендуется применять не менее 90 мкг/кг

Эффективность НовоСэвен® при домашнем лечении

Количество эпизодов кровотечений



НовоСэвен

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

- ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- Гемофилия, в том числе ингибиторная
- Врожденный дефицит VII фактора свертывания крови
- Тромбоцитопении и тромбоцитопатии (ИТП, болезнь Виллебранда (III тип), тромбастения Гланцмана, синдром Бернара-Сулье)
- Дефицит II, V, X факторов свертывания крови
- Апластические анемии
- Лейкозы

НовоСэвен

Возможности применения

- НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:
- Цирроз печени и портальная гипертензия
- Кровоизлияния в ЦНС
- Кровотечения при множественной травме
- Трансплантация печени
- Кровотечения и кровоизлияния, вызванные применением антагонистов витамина К
- Операционные кровотечения (резекция желудка, лобэктомия, гистерэктомия, простатэктомия, удаление опухолей таза и поджелудочной железы, операции на сердце - замена клапана, устранение ДМЖП, ортопедические операции и замена суставов

НовоСэвен®: области применения в будущем.

Острые медицинские показания	<ul style="list-style-type: none">• Желудочно-кишечные кровотечения• Ингибиторная гемофилия• Неингибиторная гемофилия• Тромбоцитопатия• Тромбоцитопения	<ul style="list-style-type: none">• Черепно-мозговые кровотечения• Острая лейкемия• Пересадка костного мозга• Бластный кризис• Аневризма аорты
Кровотечения при операциях	<ul style="list-style-type: none">• Резекция прямой кишки• Сосудистая хирургия• Менингиома• Астроцитомы• Перинатальное кровотечение• Урологические кровотечения	<ul style="list-style-type: none">• Гастрэктомию• Рак яичника• Замена тазобедренного сустава• Ортопедическая хирургия• Сердечно-сосудистая хирургия• Простатэктомия
Скорую помощь использовать	<ul style="list-style-type: none">• Дорожно-транспортный травматизм• Огнестрельные раны	<ul style="list-style-type: none">• Открытые раны• Посттравматические гематомы головного мозга

Стоимость лечения.

- Средний вес пациента с гемофилией 46 кг
- Средняя доза 90 мкг/кг массы тела
- Кратность введения - каждые 2 часа до наступления терапевтического эффекта
- Средняя потребность для остановки одного кровотечения:
 - $46\text{кг} \times 90 \text{ мкг/кг} \times 3 \text{ раза} = 12,42 \text{ мг}$
- Среднее число кровотечений в год - 8
 - $12,42 \times 8 = 99,36 \text{ мг}$
- Стоимость лечения одного пациента с ингибиторной формой гемофилии в год
 - $99,36 \text{ мг} \times \$1080 = \mathbf{\$ 107\,300 \text{ USD}}$

СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТОИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ препаратами ФЕЙБА и Ново Сэвен одного кровотечения у больного гемофилией

препарат	Средняя доза Препарата для Лечения одного типичного кровотечения	Цена за единицу (в долл. США)	Стоимость лечения (долл. ША) в С	Процент эффективн. применения	Стоимость лечения с учетом эффективнос ти
ФЕЙБА (МЕ)	13500	890	12015	79%	15209
Ново Сэвен (мг)	12,42	1080	13414	92%	14580

Иммуноглобулины

- **IVIG** все кроме пентаглобина создает в основном IgG, антитела против НVGA и кори. Показана для лечения ИДС, ИТП, АИГА
- **IVIG - Sandoz** включает антитела против ветряной оспы, герпес-зостер, ЦМВ, имеют высокую концентрацию антител к эндотоксину грамм-отрицательных бактерий. Показана для лечения инфекций
- **Пентаглобин** - единственный IVIG, содержащий Ig M, показан для лечения и профилактики сепсиса и септического шока
- **IVIG/IMIG** против ЦМВ, гепатита В, столбняка, бешенства и др.
- **Анти-D IgG** - антирезусный Ig, показан для профилактики ГБН, второй линии лечения хронических ИТП

Показания к переливанию компонентов крови у новорожденных

Эритроциты

Гемоглобин <130 г/л (Ht $<40\%$) при наличии тяжелых кардиопульмональных расстройств

Гемоглобин <100 г/л (Ht $<30\%$) при наличии умеренных кардиопульмональных расстройств

Гемоглобин <100 г/л (Ht $<30\%$) при наличии большого оперативного вмешательства

Гемоглобин <80 г/л (Ht $<24\%$) при наличии симптомов анемии

Кровотечение с потерей $>25\%$ объема циркулирующих эритроцитов

Показания к переливанию компонентов крови у новорожденных

Тромбоциты

Количество тромбоцитов $<100 \times 10^6$ при наличии
кровотечения

Количество тромбоцитов $<50 \times 10^6$ при проведении
инвазивных процедур

Количество тромбоцитов $<20 \times 10^6$ при отсутствии
кровотечения и клинической стабильности

Количество тромбоцитов $<100 \times 10^6$ при отсутствии
кровотечения, но клинической нестабильности

Показания к переливанию компонентов крови у новорожденных

Свежемороженая плазма

Тяжелый дефицит факторов свертывания при наличии кровотечения

Тяжелый дефицит факторов свертывания при проведении инвазивных исследований

Дефицит витамина К, сопровождающаяся кровотечением

Тяжелый дефицит антикоагулянтных белков

Нейтрофилы

Нейтрофилы $< 3 \times 10^6$ /л при наличии фульминантного сепсиса в первую неделю жизни

Нейтрофилы $< 3 \times 10^6$ /л при наличии фульминантного сепсиса после первой недели жизни

Риски неинфекционной природы при трансфузиях компонентов крови у новорожденных

- Передозировка объема жидкости
- Развитие РТПХ
- Электролитный и кислотно-основной дисбаланс
- Перегрузка железом
- Повышенная чувствительность к окислительному повреждению
- Контакт с пластиковыми компонентами
- Гемолиз после переливания плазмы при активации T-антигена эритроцитов
- Иммуносупрессия
 - Примечание: перечисленное опасно при проведении массивных трансфузий, т.н. заменное переливание крови.