

Клинично протичане на хемолитичните реакции при имунна несъвместимост. Профилактика и лечение

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



Хемолитични следтрансфузионни реакции - дължат се на интерреакция in vivo между циркулиращи антитела и техните кореспондиращи еритроцитни антигени. В повечето случаи антигенът е локализиран върху дарителските еритроцити, а антителата циркулират в плазмата на реципиента (голяма несъвместимост). Може да настъпи и обратната реакция - между дарителски антитела и антигени на еритроцитите на реципиента (малка несъвместимост).

Най-голямо клинично значение има имуноглобулиновия клас, субклас и способността на антителата да активират комплемента.

Ранни хемолитични реакции - те представляват между 60-70% от всички реакции, дължащи се на кръвногрупова несъвместимост. Настъпват през време на кръвопреливането или часове след него. Деструкцията на еритроцитите може да настъпи **интравазално** или **екстравазално**, в зависимост от количеството на прелятата несъвместима кръв, реактивността на организма и имунохематологичните особености на участващите в реакцията антигени и антитела.

Интравазална деструкция на еритроцити

Най-често се дължи на **ABO несъвместимо кръвопреливане**. Присъствието на естествените анти-А и анти-В антитела от клас IgM, активни до 37 градуса Целзий и способността им да активират напълно комплемента до формира на мембрана-атакуващ комплекс е причина за бързото интравазално разрушаване на прелетите несъвместими дарителски клетки и натрупване на голямо количество свободен хемоглобин в плазмата.

Интравазална деструкция на еритроцитите на реципиента може да настъпи и при преливане на голямо количество кръв или плазма, съдържащи антителан от клас IgM. Наблюдава се когато се използва кръв от кръвна група O като универсална или кръв от група A или B за преливане на пациенти от кръвна група AB.

Малка несъвместимост може да настъпи и при преливане на тромбоцитни концентрати, съдържащи ABO неизогрупова спрямо приемателя плазма или при използване на нископречистени препарати.

Интравазална деструкция на еритроцити

Комплексът от цитокини, отделени по време на хемолитичния процес нарушават баланса между вазодилатиращите и вазоконстрикторните фактори и това може да доведе до тежки **бъбречни лезии**.

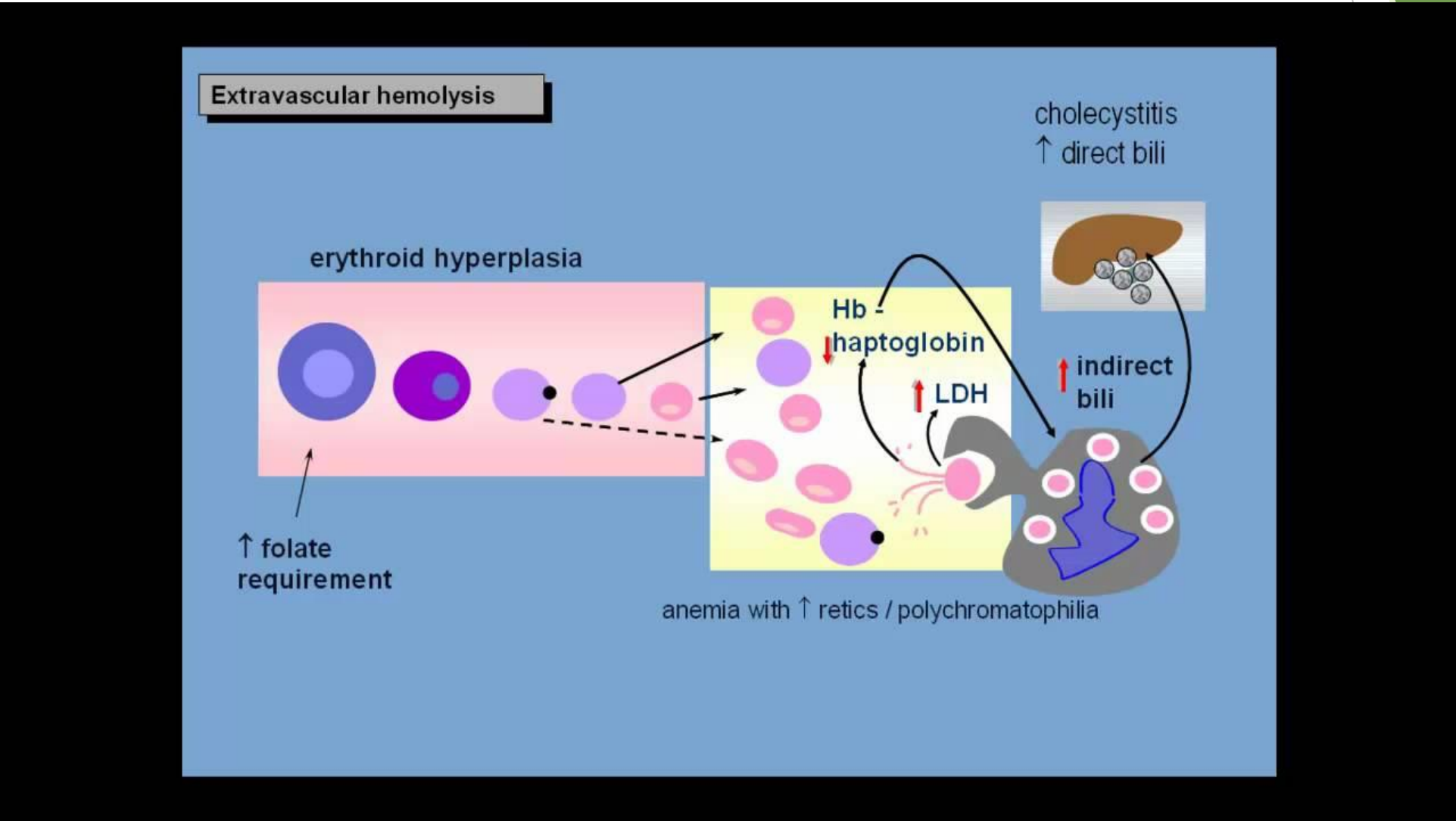
При около 10% от болните с несъвместимо кръвопреливане може да настъпи **ДИК синдром**, поради активиране на коагулацията от тромбoplastичните субстанции, отделени от левкоцитите, тромбоцитите и еритроцитната строма. Той води до допълнително нарушение на микроциркулацията чрез дифузната микротромбоза, до консумация на хемостазния потенциал и до изразен в различна степен **хеморагична диатеза**.

Екстравазална деструкция

Дължи се на наличие на имунни антиеритроцитни антитела от клас IgG в серума на приемателя. Антителата от този клас предизвикват по-бавна екстравазална деструкция с **хипербилирубинемия**.

Когато дарителската плазма съдържа клинично значими, високотитърни антитела от клас IgG също може да настъпи екстравазална деструкция, но на еритроцитите на реципиента. Възможно е при преливане на няколко единици кръв или еритроцитен концентрат да съществува несъвместимост по някои от кръвногруповите антигени (извън ABO системата) между отделните единици кръвен продукт (например Kell-антиген позитивни еритроцити в едната единица кръв и наличие на анти-Kell антитела в друга единица кръв), които да предизвикат имунна хемолиза помежду си в циркулацията на реципиента.

Екстравазална деструкция



Клинични прояви

Клиничните прояви на интравазалната хемолиза се наблюдават минути след започване на несъвместимо кръвопреливане. Най-често първият симптом е **повишение на температурата** с или без втрисане. Появяват се **пареща болка** на мястото на кръвопреливането, **зачервяване на кожата, главоболие, повишена възбудимост, болки в кръста и корема, диспеея, стягане в гръдния кош, гадене, повръщане, диария.**

Състоянието прогресивно може да се влошава до развитие на шок с **хипотензия, ОБН и ДИК синдром.** Този тип реакции застрашават живота на пациента.

При болни, които са под наркоза или в безсъзнание единствените симптоми за несъвместимото кръвопреливане могат да бъдат хипотензия, хемоглобинемията, хемоглобинурията, кървене от местата на венозните апликации и от оперативното поле, **липса на очакваното повишение на концентрацията на Hb и Hct** от извършената инфузия.

Клинични прояви

Симптомите са трудно доловими при малки деца, както и при имунокомпроментирани болни и болни с хемолитична анемия.

По принцип следтрансфузионни реакции се срещат по-често у жени, поради предшестваща алоимунизация, настъпила при бременност. Тежестта на реакцията зависи от много фактори. Ако антителата в серума на приемателя са с ниска активност и титър, деструкцията на еритроцитите може да бъде минимална и без клинична изява.

Диагноза

Когато се предполага, че има съмнение за имунна хемолиза поради несъвместимо кръвопреливане усилията са насочени към:

- ▶ Поставяне на диагнозата
- ▶ Намаляване на последствията от това

Първата мярка, която се предприема е спиране на кръвопреливането, тъй като има груба корелация между количеството прелята кръв и тежестта на клиничните прояви, респективно смъртността от несъвместимо кръвопреливане. Рискът от тежка реакция е много по-голям, ако са преляти повече от 200 мл несъвместима кръв или еритроцитен концентрат. Поради хипотензията и честото развитие на шоково състояние венозният път се запазва, като до поставяне на диагнозата се преливат солеви разтвори.

Доказването на хемолизата е от изключително важно значение. Най-бързо и лесно това може да се постигне чрез **едновременно центрифугиране на две кръвни проби от пациента**: едната - взета с антикоагулант по време или непосредствено след инцидента и другата - взета преди кръвопреливането.

Ако има хемолиза, плазмата в посттрансфузионната проба е оцветена от **розово до тъмно кафяво**, което съответства на степента, мястото и времето на клетъчната деструкция.

Предиктори на хемолизата са:

1. Намаляване на Hb в сравнение със стойностите му преди кръвопреливането
2. Повишено ниво на свободния Hb в плазмата. Това е най-ранният патогномичен белег на интравазалната хемолиза
3. Повишено ниво на билирубина (повече от 10% директен билирубин)
4. Хаптоглибин - намалява 24 часа след suspectна реакция
5. Наличие на метхемоблогин повече от 24 часа след реакцията

Лабораторни изследвания при предполагаема хемолитична следкръвопреливна реакция

- **Визуална оценка на серума**
 - Пурпурен цвят - бактериално замърсяване
 - Червен или розов - хемолиза
 - Жълт-кафяв - билирубин, металбумин
- **Намазка от периферна кръв**
 - Шизоцити
 - Сфероцити, микросфероцити
- **Хаптоглобин** - бързо спадане (под 2 часа)
- **Хемоглобин** - липсва на очакваното повишение след преливане на кръвния продукт
- **Свободен хемоглобин в плазмата**
- **Брой на тромбоцитите**

➤ Клинична химия

- Индиректен билирубин - най-висока концентрация около 8-мия час
- Директен билирубин
- Хемопексин - намален
- Металбуминемия
- Калиеви йони, креатинин

➤ Коагулация

- Протомбиново време
- Активирано парциално тромбoplastиново време
- Фибриноген/ФДП

➤ Урина

- Хемоглобин
- Хемосидерин
- Хемосидеринови отлагания в седимента и в бъбречните тъкани

Имунохематологична диагностика

За имунохематологичната диагностика на посттрансфузионна реакция са необходими следните кръвни проби

1. От пациента

- ▶ Кръвна проба взета преди кръвопреливането с или без антикоагулант
- ▶ Две кръвни проби взети по време или непосредствено след инцидента - едната без, а другата с антикоагулант

2. Сака с кръвния продукт

3. Допълнително могат да се изследват и кръвни проби, взети в различни интервали от време след инцидента

ДД и терапия

В диференциално-диагностичен план острата хемолитична реакция поради несъвместимо кръвопреливане трябва да се разграничи от хемолиза, дължаща се на други причини: **автоимунна хемолитична анемия, неимунна хемолиза, поради вливане на неподходящи инфузионни разтвори, неправилно съхранение на кръвния продукт, повредени термостати за затопляне на кръвта, лекарствени хемолитични анемии, инфекциозни заболявания, като малария и тетанус.**

Терапия - веднага след като се установи, че има несъвместимо кръвопреливане на кръв или на еритроцитен концентрат трябва да започва и съответната терапия без отлагане. Целта ѝ е :

- Да се овладее шоковото състояние
- Да се предпазят жизнено важни органи от бъдещи увреждания
- да се овладее и коригира нарушението на хемостазата

Във всички случаи първата мярка е **да се прекрати преливането на кръвния продукт**, предизвикал трансфузионната реакция! Венозният път се запазва.

Терапевтичната активност зависи от тежестта на самата реакция.

При **леки** реакции пациентът може да бъде само на активно наблюдение и контрол.

При тежки реакции, обаче се изисква бърза и умело водена терапия в корелация с клиничните прояви при конкретния болен.

До изясняване на причините за трансфузионната реакция се преливат солеви разтвори. Трябва да се поддържа солева диуреза от 100 мл/час при възрастни. Болният се катетризира.

Преливат се физиологичен серум и 5% разтвор на глюкоза в съотношение 1:1 в количества от 3000/мл/м²/ден, както и на 100 до 300 мл 5% р-р на натриев бикарбонат, за да се поддържа рН на урината над 7.0.

Ако въпреки преливането на 1000мл солеви р-ри (физ. Серум) диурезата е недостатъчна вливането на течности трябва да се ограничи.

Заедно с прилагането на течности трябва да се прилагат и диуретични медикаменти (80-120мг Фуросемид), които повишават бъбречната кортикална перфузия.

Срещу шоковото състояние се препоръчват:

- ▶ Прилагане на Допамин венозно
- ▶ Прилагане на кислород
- ▶ При голяма несъвместимости и тежки клинични прояви може да се наложи извършването на екссангвинотрансфузия със съвместима кръв (до 12-я час)

При данни за **ДИК синдром** се прилагат:

- ▶ Хепарин
- ▶ Терапия с кръвни компоненти - тромбоцитни концентрати, ПЗП, плазмени препарати

При необходимост от трансфузионна терапия - до изясняване на причините за несъвместимостта кръвопреливане може да се прилагат еритроцитни концентрати от кръвна група О, съчетани с плазма от кръв група АВ.

Късни хемолитични следтрансфузионни реакции

Клинични прояви: реакцията е лека и в повечето случаи не се констатират никакви клинични прояви. Диагнозата може да бъде суспектна в случаите, когато нивото на хемоглобина необичайно спадне 7-10 дни след кръвопреливането. Рядко може да има умерено повишена температура и втрисане 20 до 60 мин след началото на трансфузията.

Може да се появи фебрилитет, симптоми на анемия (бледост, диспнея), иктер с повишена концентрация на индиректния билирубин в кръвта. При интравазална хемолиза клиничната картина може да бъде по-тежка с иктер, хемоглобинемия и хемоглобинурия, ОБН, ДИК синдром и дори летален край.

Диагноза: при съмнение за късна хемолитична следтрансфузионна реакция се извършва пълен скрининг за антиеритроцитни антитела на пациента. ДАГТ често е положителен. Установява се увеличение на билирубина и ЛДХ и намаление на хаптоглобина в серума. В урината може да се установи хемосидерин.

Терапия: в повечето случаи не е необходима специфична терапия. При последващи трансфузии с оглед на анемичния синдром трябва да се подбира максимално съвместима кръв. Ако реакцията е особена тежка трябва да се третира, както ранните хемолитични следтрансфузионни реакции. При преливане на по-големи количества несъвместим по съответните еритроцитни антигени кръвен продукт може да се наложи екссангвинотрансфузия.

В някои случаи са прилагани с успех високи дози (400мг/кг) имуноглобулинови препарати венозно 24 часа след трансфузията при пациенти, показали такъв тип реакции, когато не може да се намри напълно съвместима кръв.

Профилактика на следкръвопреливните имунни хемолитични реакции и усложнения

- ▶ Правилна идентификация на пациента, на когото трябва да се прелее кръвен продукт
- ▶ Правилна идентификация на точния кръвен продукт, който трябва да се прелее на този пациент

Необходимо е да се спазват правилата за съхранение, транспорт и манипулиране с кръвните продукти. Да се осъществява непрекъснат контрол на използваната техника: хладилници, центрофуги, термостати за затопляне на кръвта. Да не се допуска бактериална контаминация на кръвните продукти. Да се извършва предварителен имунохематологичен подбор на кръвта за преливане. Пациентът да се наблюдава през време на трансфузията.

На всеки пациент, на който предстои кръвопреливане трябва да се определи кръвната група и Rh(D) принадлежността и да се направи скрининг за антиеритроцитни антитела. Използваните методи трябва да са високочувствителни и да гарантират откриването на повечето възможни клинично значими антитела, които са способни да предизвикат деструкция на еритроцити, носещи кореспондиращия антиген. В болшинството от случаите може да се предвиди чрез серологичните тестове дали антитялото е клинично значимо или не.

Фактори, определящи клиничната значимост на антителата:

- ▶ Температурен оптимум на действие
- ▶ Специфичност
- ▶ Имуноглобулинов клас
- ▶ IgG субклас
- ▶ Способност да активира комплемента
- ▶ Афинитет
- ▶ Концентрация в плазмата
- ▶ Други фактори - инхибиторен ефект на кръвногруповите субстанции в плазмата и брой на антигенните детерминанти в трансфузираните еритроцити

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

