



*Intensive Care Med* (2022) 48:1218–1221  
<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06799-7>

## LASTING LEGACY IN INTENSIVE CARE MEDICINE

# Blood transfusion: the search for the sweet spot

Alexander P. J. Vlaar<sup>1,2\*</sup> 

**Гемотрансфузия: в поисках золотой середины**  
Перевод Осиной Екатерины Е.Е.



## **Гемотрансфузия: в поисках золотой середины**

### **Исторический аспект**

Чтобы понимать нашу точку зрения на переливание донорской крови (аллогенная гемотрансфузия), давайте обратимся к истории (рис. S1). Стремление к переливанию уходит корнями в глубь веков. Человеческий интерес к крови возникает во времена Древнего Египта. Первая зафиксированная попытка переливания крови от человека к человеку была предпринята в 1492 году, когда у трех молодых людей была взята кровь и перелита раненному Папе Иннокентию VII в надежде вылечить его. К сожалению, все четверо погибли. Первое успешное переливание крови от человека к человеку произошло в 1818 году, когда британский акушер Джеймс Бланделл перелил человеческую кровь пациентке с перипартальным кровотечением [1]. Это стало важной вехой после столетий неудачных и, как оказалось, фатальных попыток. Прошло еще почти столетие, пока Карл Ландштейнер в 1901 году не открыл три основные группы крови человека, а в 1940 году - резус-фактор, что должно было сделать гемотрансфузию, казалось бы, более безопасной. Разработка пакетов для крови и способов их хранения стала отправной точкой развития донорства и переливания крови в промышленно развитых странах. В начале девятнадцатого века, примерно в то же время, когда были открыты группы крови, исследователи в области физиологии опубликовали информацию о факторах, влияющих на доставку кислорода, включая гемоглобин (Hb) (рис. S2) [2]. Эти открытия способствовали началу поисков способов коррекции анемии с помощью переливания крови, поскольку считалось, что это улучшает исход лечения пациентов. Подтверждение этой гипотезы было получено на животных моделях, которые показали, что коррекция тяжелой анемии при помощи гемотрансфузии улучшила исход. Однако эти модели были основаны на аутологичном переливании без обработки, и потенциальные недостатки (т.е. аллогенные факторы) переливания не принимались во внимание. В последующие 50 лет произошла оптимизация трансфузионной медицины за счет выявления минорных антигенов, оптимизации компонентной терапии, включая



плазму и тромбоциты, а также улучшения условий хранения, в результате чего возросло количество успешных гемотрансфузий. По сравнению с первыми попытками, гемотрансфузия, на первый взгляд, стала приоритетным спасительным вмешательством, не имеющим никаких побочных эффектов.

### **Современный взгляд**

Знаменательное открытие Геберта является поворотным моментом в нашей точке зрения на переливание крови тяжелобольным пациентам [3]. В исследовании ограничительная политика переливания крови в 7 г/дл сравнивалась с либеральной стратегией в 10 г/дл. Исследование показало, что переливание крови в ограничительном режиме у тяжелобольных пациентов безопаснее и предпочтительнее. Результат исследования был оспорен, поскольку вывод был сомнительный. Кроме того, в исследовании было несколько критериев исключения, которые ограничивали возможность обобщения для других пациентов отделения интенсивной терапии (ОРИТ). Однако далее было также проведено несколько исследований в других группах пациентов отделения интенсивной терапии, в которых подтвердилась безопасность ограничительной политики переливания крови [4–6].

Несмотря на то, что во многих случаях применяется ограничительная политика переливания крови, по-прежнему у клиницистов возникают трудности с отказом от переливания крови при ухудшении состояния пациента с анемией. Одним из объяснений может быть то, что история трансфузиологии заставляет нас думать, будто переливание крови - это невинное вмешательство, поскольку пациенты больше не умирают от иглы. Во-вторых, в медицинских школах по-прежнему преподают основные физиологические принципы без явного объяснения того, что коррекция дефицита, такого как анемия, имеет свою цену из-за недостатков аллогенного переливания крови. Другим объяснением может быть то, что клиницисты непосредственно не сталкиваются с недостатками переливания крови, поскольку сложно отличить что является непосредственной причиной ухудшения состояния больного – его основное заболевание или переливание? Наконец, некоторые



врачи не согласны с тем, что Hb является триггером для переливания крови, и утверждают, что следует использовать физиологический маркер, связанный с насыщением тканей кислородом. Однако исследования до сих пор не смогли найти такие физиологические маркеры, которые стали бы лучшей альтернативой Hb в качестве триггера [7].

За последние десятилетия в этой области также научились проводить исследования по переливанию крови. В наблюдательных исследованиях по переливанию крови существует множество предубеждений, они включают в себя, но не ограничиваются влиянием вмешивающихся факторов. Многие из этих недостатков в прошлом едва не привели к изменениям в политике переливания крови, основанной на неверных предположениях. Примером может служить заявление о переливании свежих красных кровяных телец (эритроцитов) для улучшения результатов у кардиохирургических пациентов, основанное на одном наблюдательном исследовании, опубликованном в одном из ведущих журналов [8]. В этом наблюдательном исследовании переливание сохраненных эритроцитов было связано с худшим исходом у кардиохирургических пациентов. Однако несколько последующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что на результаты в первоначальном исследовании повлияли вмешивающиеся факторы (конфаундеры) [9, 10]. В настоящее время опубликовано несколько работ о том, как бороться с конфаундерами в испытаниях по переливанию крови [11]. Еще одна область, в которой дизайн исследования, возможно, подтолкнул нас в неправильном направлении, это политика массивной гемотрансфузии. Первоначальные наблюдательные исследования, поддерживающие политику переливания плазмы с высоким содержанием эритроцитов, были скомпрометированы включением пациентов, которые умерли до того, как плазма была разморожена и перелита [12]. Следовательно, пациенты, которые пережили первые 30-45 минут в шоковой палате, были теми, кто смог получить размороженную плазму и были в группе с высоким соотношением плазмы к эритроцитам - хороший пример систематической ошибки



выжившего. Хотя на эти ограничения было указано, и последующие РКИ не смогли подтвердить эффект, отмеченный в этих ошибочных наблюдательных исследованиях, концепцию переливания плазмы с высоким содержанием эритроцитов трудно скорректировать на практике [13, 14].

В области переливания крови все еще есть несколько «священных коров» (фундаментальных принципов), которые основаны на основных физиологических принципах. Например, пациенты с острым коронарным синдромом, черепно-мозговой травмой или находящиеся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Первые полноценные исследования в этих областях были опубликованы или скоро будут завершены и могут помочь в поисках золотой середины аллогенного переливания крови [7, 15].

### **Дальнейшие перспективы**

Наследие трансфузиологии – это то, чем мы занимались последние два десятилетия, и то, чем мы будем заниматься в будущем. Мы все еще не нашли золотой середины в аллогенном переливании крови. Если бы переливание крови было открыто в наши дни в качестве новой терапии, оно, вероятнее всего, прошло бы регистрацию лишь по очень ограниченному числу показаний. Поскольку нам приходится работать с текущей ситуацией,

Необходимо проанализировать, в каких областях мы могли бы снизить риски аллогенного переливания крови, чтобы улучшить исход лечения пациентов, сократить расходы на здравоохранение и, что не менее важно, снизить нагрузку на доноров. Так как низко мы можем опуститься?

Стартовые исследования показывают, что люди способны справиться с тяжелой изоволемической анемией вплоть до уровня Hb 5,0 г/дл [16]. Тот же вопрос может быть использован для переливания плазмы и тромбоцитов. Чтобы найти золотую середину переливания крови, мы должны руководствоваться трехэтапным методом.

Во-первых, мы устанавливаем корректные показания, используя исследования на неуступающую эффективность, сравнивающие



переливание и его отсутствие или рестриктивную стратегию переливания по общим показаниям. В сфере переливания эритроцитов были сделаны огромные шаги в этом направлении, однако в области переливания плазмы и тромбоцитов мы находимся в начальной точке. Во-вторых, необходимо улучшить качество продуктов, используемых для заготовки крови, чтобы минимизировать, так называемое, повреждение при хранении. Хотя переливание свежей крови, по всей видимости, не превосходит переливание консервированной крови, это не означает, что обработка и хранение эритроцитов вне человеческого организма не влияют на наличие недостатков переливания. Кроме того, мы могли бы модифицировать препараты крови в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов. Пациенту с депрессией костного мозга могут потребоваться неактивированные тромбоциты с низким клиренсом, в то время как пациенту с кровоточащей травмой или после операции на сердце могут потребоваться активированные тромбоциты чтобы непосредственно инициировать образование сгустка в месте кровотечения. Последнее может быть вызвано хранением в холодильнике. Во-первых, испытания демонстрируют многообещающие результаты персонализированного подхода к продуктам для переливания крови [17]. И последнее, но не менее важное: необходимо минимизировать побочные эффекты аллогенного переливания крови с помощью трансляционных исследований. Примером может служить острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (TRALI), которое наряду с трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузкой (ТАСО) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, связанных с переливанием крови. Связь переливания с неблагоприятными исходами привела к разработке стратегий управления препаратами крови и донорами, направленных на снижение риска возникновения TRALI. Оказалось, что до 40% продуктов плазмы, полученных от женщин-доноров, и особенно от многоплодных доноров, содержат антитела, направленные против лейкоцитарных антигенов реципиента, и связаны с возникновением TRALI [18]. С этой точки зрения было внедрено донорство только для мужчин для получения продуктов



плазмы в больших объемах. Эта политика значительно снизила уровень TRALI и может компенсировать недостатки аллогенного переливания крови [19].

Когда мы пройдем этапы оптимизации продуктов для переливания крови, нам, возможно, потребуется начать все сначала, пересмотрев показания к переливанию крови. Потому что с оптимизированным препаратом крови показания, в конечном итоге, могут сдвинуться в сторону более либеральной политики переливания крови. Несмотря на то, что наследие (традиции) переливания крови все еще существуют в нашем нынешнем мышлении и практике, есть надежда, что в будущем мы найдем золотую середину.



**Рис.1** В последние десятилетия понимание заболеваемости и смертности, связанных с переливанием крови, наряду с осознанием бремени доноров позволило сбалансировать предполагаемые преимущества аллогенного переливания крови. Эти выводы в целом привели к применению стратегий ограничительного переливания крови.



### **Источники:**

1. Giangrande PL (2000) The history of blood transfusion. *Br J Haematol* 110(4):758–767
2. Barcroft J (1920) Physiological effects of insufficient oxygen supply. *Nature* 106:125–129
3. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340(6):409–417
4. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K et al (2017) Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 377(22):2133–2144
5. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD et al (2015) Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 372(11):997–1008
6. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391
7. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C et al (2020) Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 46(4):673–696
8. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T et al (2008) Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 358(12):1229–1239
9. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M et al (2015) Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 372(15):1419–1429
10. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC et al (2015) Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 372(15):1410–1418





11. Middelburg RA, Wiersum-Osselton JC, van de Watering LM, van der Bom JG (2014) Observational etiologic research. Part 4—matching in casecontrol studies: almost always a bad idea. *Transfusion* 54(2):267–270
12. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alarcon LH, Minei JP, Cuschieri J et al (2008) An FFP:PRBC transfusion ratio  $\geq 1:1.5$  is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 65(5):986–993
13. Ho AM, Dion PW, Yeung JH, Joynt GM, Lee A, Ng CS et al (2012) Simulation of survivorship bias in observational studies on plasma to red blood cell ratios in massive transfusion for trauma. *Br J Surg* 99(Suppl 1):132–139
14. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM et al (2015) Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 313(5):471–482
15. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, Lemesle G, Cachanado M, Durand-Zaleski I et al (2021) Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and Anemia: the REALITY randomized clinical trial. *JAMA* 325(6):552–560
16. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M et al (1998) Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 279(3):217–221
17. Strandenes G, Sivertsen J, Bjerkvig CK, Fosse TK, Cap AP, Del Junco DJ et al (2020) A pilot trial of platelets stored cold versus at room temperature for complex cardiothoracic surgery. *Anesthesiology* 133(6):1173–1183
18. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, Dynis M, Chaplin H (1999) Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 39(1):103–106
19. Muller MC, van Stein D, Binnekade JM, van Rhenen DJ, Vlaar AP (2015) Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a metaanalysis. *Transfusion* 55(1):164–175