

Przetoczenia krwinek czerwonych

Moshe D. Bell, MD

Doktor Bell deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Omówić powikłania przetoczenia krwinek czerwonych u dzieci z autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną.
2. Szczegółowo określić ryzyko przenoszenia chorób zakaźnych podczas przetaczania krwi.
3. Opisać reakcje hemolityczne, gorączkowe i pokrzywkę, które mogą wystąpić w związku z przetoczeniem krwinek czerwonych.
4. Wyjaśnić rolę przetaczania krwinek czerwonych w leczeniu niedokrwistości.

Wprowadzenie

Krwinki czerwone przenoszą związany z hemoglobina tlen z płuc do naczyń włosowatych, gdzie uwalniają go na drodze dyfuzji do otaczających tkanek, w których stężenie tlenu jest mniejsze. Zdolność do zwiększenia pojemności minutowej serca i przesunięcia krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny umożliwia zwykle wyrównanie utraty zdolności przenoszenia tlenu, zwiększonego zapotrzebowania tkanek na tlen lub niedotlenienia. W pewnych jednak okolicznościach mechanizmy wyrównawcze są niewystarczające i korzyść może przynieść dopiero przetoczenie krwinek czerwonych.

Pierwsze doświadczenie z przetoczeniem krwi między dwoma psami przeprowadził w 1666 r. Richard Lower na Uniwersytecie Oksfordzkim. W następnym roku francuski lekarz Jean Denys przetaczał krew owiec i cieląt chorym umyślowo, mając nadzieję na zrównoważenie ich nastrojów cechami pochodzącymi od łagodnych, oswojonych zwierząt. U wielu biorców wystąpiły ostre reakcje hemolityczne, a niektórzy z nich zmarli (Denys obwiniał się o zamordowanie jednego z nich), dlatego przetaczanie krwi wstrzymano na ponad wiek.

Pierwsze przetoczenie krwi między ludźmi przeprowadził w 1818 r. brytyjski położnik James Blundell, który doniósł o skuteczności tego zabiegu u kobiet po ciężkim krwotoku poporodowym. W połowie XIX stulecia po raz pierwszy przetoczono krew w Stanach Zjednoczonych, ale do początku XX wieku zabiegi te wykonywano rzadko.

We wczesnych latach XX stulecia dokonał się duży postęp w przetaczaniu krwi. Zapoczątkowało go odkrycie i opisanie przez Karla Landesteinera systemu grup krwi AB0 (on sam nazwał go systemem ABC), a następnie antygeny Rh. Cukry zajmujące ostatnią pozycję łańcucha uniwersalnych antygenów H obecnych na krwinkach czerwonych mogą zmieniać je w antygeny A lub B. Zarówno gen transferazy A, jak i transferazy B mają charakter dominujący, zatem można mieć grupę krwi typu A, B, AB lub 0 (wszystkie mają antygen H), przy czym 0 i A są najczęstsze. Układ Rh składa się z więcej niż jednego antygeny, ale najważniejszy jest antygen Rh (D), obecny u większości ludzi. Jego występowanie (+) lub (-) brak odnotowuje się zwykle po opisaniu typu AB0. U poszczególnych osób powstają przeciwciała przeciw obcym antygenom (alopreciwciała). W wyniku tego krew grupy 0 powinna być tolerowana przez każdego z biorców i można ją przetoczyć w trybie pilnym biorcy o nieznanym grupie krwi, podczas gdy osoby z grupą krwi AB są idealnymi biorcami, ponieważ nie mają alopreciwciał przeciw głównym antygenom krwinek czerwonych. Powstawanie przeciwciał przeciw Rh (D) wymaga wcześniejszego zetknięcia się z antygenem Rh. Takie uczulenie może nastąpić u kobiet pozbawionych Rh w momencie rodzenia dziecka, u którego występuje ten antygen (z powodu krwotoku z łożyska lub przetoczenia krwi między płodem a matką), a także w wyniku przetoczenia terapeutycznego. Opracowanie przez Coombsa metody badań przeciwciał krwinek czerwonych umożliwiło odkrycie różnych dodatkowych antygenów krwinek czerwonych, które w prawidłowych warunkach nie są punktami uchwytu dla alopreciwciał.

Stworzenie bezpiecznych środków przeciwkrzepliwych i roztworów konserwujących pozwoliło na przechowywanie krwi pobranej od dawców i zorganizowanie banków krwi. Przetoczenia krwi odegrały ważną rolę w ratowaniu rannych podczas II wojny światowej,

a wykorzystywanie ich w leczeniu cywilnym coraz bardziej upowszechniało się aż do połowy lat 80. ubiegłego stulecia, gdy po raz pierwszy opisano występowanie po przetoczeniach zakażenia wirusem nabytego ludzkiego niedoboru odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby, co wzbudziło wątpliwości co do bezpieczeństwa przetaczania krwi, a nawet pobierania narządów do przeszczepienia. Te zastrzeżenia tylko nieznacznie jednak zmniejszyły częstość pobierania i przetaczania krwi. Obecnie w Stanach Zjednoczonych każdego roku pobiera się i przetacza ponad 10 milionów jednostek krwi.

Wskazania do przetoczenia krwi

Dość dobrze poznano rolę przetaczania krwi w zachowawczym i chirurgicznym leczeniu dorosłych, udowodniono też, że liberalne zasady przetaczania krwi dorosłym poddawanym operacjom lub intensywnie leczonym mogą być szkodliwe. Zasady przetaczania u dzieci mogą się opierać jedynie na skromnych dostępnych danych. Istnieje zaledwie kilka bezwzględnych wskazań do przetoczenia krwi, nie ustalono też uniwersalnych wartości hemoglobiny ani hematokrytu, poniżej których dziecko wymaga podania krwi. U dziecka przewlekłe upośledzenie zdolności przenoszenia tlenu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu są dobrze tolerowane bez konieczności przetaczania krwi. Opracowane wytyczne sugerują przyjęcie progowych wartości nakazujących przetoczenie, uzależnionych od wieku (noworodki *vs* starsze dzieci) i sytuacji klinicznej. Krew przetacza się często w związku z jej utratą podczas operacji lub po urazie, w leczeniu urodzonych przedwcześnie lub chorych noworodków, a także różnych wrodzonych i nabytych niedokrwistości. Pediatrzy powinni konsultować konieczność przetaczania ze specjalistami.

Nagła duża utrata krwi może wywołać wstrząs krwotoczny, niewydolność narządów i zgon. U chorych z krwotokiem po urazie oszacowanie utraty krwi na 25% lub więcej, albo objawy wstrząsu krwotocznego są wskazaniem do przetoczenia krwi po standardowej resuscytacji płynami i opanowaniu krwawienia. Powszechnie przyjmuje się, że wskazania do przetoczenia zapoczątkowuje oszacowanie utraty krwi na 15%, ale w celu ograniczenia takich wskazań w trakcie operacji wykorzystuje się różne metody (np. zapewnienie optymalnego stanu układu krzepnięcia, hemodylucję lub techniki chirurgiczne minimalizujące krwawienie). Wymagane przed operacją stężenia hemoglobiny zależą od rodzaju zabiegu i klinicznego stanu chorego. Przetoczenie nie jest konieczne u dziecka z niedokrwistością, które poza tym jest zdrowe, przed niedużą operacją, podczas której nie przewiduje się znacznej utraty krwi.

Przetaczanie krwi u noworodków

Fizjologiczna niedokrwistość u noworodków rzadko wywołuje objawy, natomiast niedokrwistość wcześniaków często wymaga przetoczenia krwi z uwagi na jej cięższy przebieg, częste występowanie chorób płuc i innych, a także większych stężeń hemoglobiny płodowej, która z uwa-

gi na duże powinowactwo do tlenu nie jest wystarczająco skutecznym jego nośnikiem. Zminimalizowanie ilości krwi pobieranej w celu wykonania badań laboratoryjnych może zmniejszyć potrzebę przetaczania, a podzielenie jednostki krwi uzyskanej od dawcy na niewielkie porcje, które można podać temu samemu niemowlęciu w różnym czasie, ogranicza liczbę dawców, z jakimi styka się dziecko. Stwierdzono, że stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (recombinant human erythropoietin, rHu-EPO) zmniejsza liczbę przetoczeń krwi wymaganych przez noworodka z bardzo małą masą urodzeniową (very low-birthweight, VLBW), nie wpływa natomiast na liczbę potrzebnych dawców. Obawy budzi też możliwość pojawienia się działań niepożądanych, w tym wystąpienia lub nasilenia retinopatii bądź cech wcześniactwa. Dlatego podawanie wcześniakom rHuEPO z powodu niedokrwistości budzi pewne wątpliwości.

Zalecenia zawarte w opublikowanych wytycznych przetaczania krwi różnią się między sobą, w większości z nich wymienia się jednak listę wartości progowych, w zależności od stopnia wspomaganie oddychania i zapatrzenia w tlen oraz objawów niedokrwistości ze strony serca i układu oddechowego. W jednym z badań porównujących liberalne i restrykcyjne progowe wartości decydujące o wskazaniach do przetoczenia krwi u noworodków z VLBW stwierdzono, że w grupie traktowanej restrykcyjnie rzadziej przetaczano krew, ale występowało w niej więcej działań niepożądanych, takich jak krwawienie śródmózgowe, okołokomorowa leukomalacja i epizody bezdechu. Chociaż podczas innego badania, w którym przyjęto odmienne wartości progowe wskazań do przetoczenia krwi, nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu restrykcyjnego schematu przetoczeń, korzyści wynikające z takiego postępowania wydają się ograniczone i stwarza ono niepotrzebne ryzyko.

Transfuzję wymienną można zastosować u noworodków z hiperbilirubinemią, które uznaje się za zagrożone żółtaczką jąder podkorowych mózgu, i z ciężko przebiegającą chorobą hemolityczną noworodka (hemolytic disease of the newborn, HDN). W obu sytuacjach wykorzystuje się pełną krew lub ponownie odtworzoną pełną krew (preparaty krwinek czerwonych [koncentrat krwinek czerwonych] + osocze). Pozaustrojowe utlenianie błonowe wymaga znacznego wspomaganie przetoczeniami krwi i monitorowania zarówno u noworodków, jak i starszych dzieci. Niemowlęta z niewyrównaną chorobą serca przebiegającą z sinicą wymagają dużych stężeń hemoglobiny w celu zapewnienia wystarczającego dowozu tlenu do tkanek.

Przetoczenia krwi u starszych dzieci

Starszym dzieciom krew przetacza się z powodu różnych typów niedokrwistości wywoływanych niedoborami lub hemolitycznych. Decyzja o przetoczeniu krwi zależy nie tylko od obserwowanych objawów klinicznych, ale również od spodziewanego przebiegu niedokrwistości.

Ciężką niedokrwistość mogą spowodować u dziecka niedobory żelaza, witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego (niedobory dwóch ostatnich są przyczyną niedokrwistości megaloblastycznej). Mimo stężeń hemoglobiny niekiedy mniejszych niż 5 g/dl (50 g/l) dzieci rzadko wymagają przetoczenia krwi, zwykle dostosowują się do stopniowego zmniejszania się stężenia hemoglobiny. Odpowiedź na uzupełnienie żelaza, witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego powinna być natychmiastowa, a przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych są niezbędne jedynie u chorych z upośledzeniem czynności serca lub układu oddechowego (ich pojawienie się jest bardziej prawdopodobne, gdy stężenie hemoglobiny szybko się zmniejsza). Niektórzy autorzy zalecają jednak rozpoczęcie leczenia chorych z niedokrwistością megaloblastyczną od przetoczenia krwi, nawet jeśli ich stan kliniczny jest stabilny, aby powstrzymać niepożądane skutki metaboliczne szybkiej erytropoezy po zastosowaniu leczenia witaminą B₁₂ lub solami kwasu foliowego.

Dzieci dziedziczące zespoły upośledzenia czynności szpiku, takie jak niedokrwistość Fanconiego, zespół Zinssera-Engmana-Cole'a oraz zespół Pearsona, często wymagają regularnych przetoczeń krwinek czerwonych i płytek, podobnie jak dzieci dotknięte ciężko przebiegającą nabytą niedokrwistością anaplastyczną, choć niekiedy odpowiadają na leczenie zachowawcze lub przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych. Niedokrwistość Diamonda-Blackfana (wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna) często reaguje na podanie kortykosteroidów, natomiast dzieci, które nie odpowiedziały na to leczenie, wymagają regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w celu utrzymania stężenia hemoglobiny wynoszącego 6 g/dl (60 g/l), podobnie jak wiele dzieci z wrodzoną niedokrwistością na tle zaburzenia erytropoezy typu I lub II oraz niedokrwistością syderoblastyczną. Przejściowa erytroblastopenia wieku dziecięcego jest, jak sama nazwa wskazuje, przemijającym zaburzeniem ustępującym samoistnie, czasem jednak chorzy wymagają koncentratu krwinek czerwonych z powodu niedokrwistości o ciężkim przebiegu, upośledzającej czynność serca i układu oddechowego.

Okresowego przetoczenia krwinek czerwonych wymaga wiele dzieci poddawanych hamującej czynność krwiotwórczą szpiku chemioterapii lub radioterapii (XRT) z powodu nowotworu złośliwego. Większość onkologów przyjmuje wysoki próg wartości będących wskazaniem do przetoczeń u dzieci leczonych XRT, ponieważ optymalny wpływ promieniowania na tkanki wymaga dostarczenia odpowiednich ilości tlenu. Nadal wyjaśnia się rzeczywistą rolę podawania rHuEPO u dzieci chorujących na nowotwory. Wyniki badań wskazują wprawdzie na korzyści odnoszone przez pewne grupy chorych, obawy budzą jednak działania niepożądane, w tym zakrzepica i możliwość pobudzania wzrostu nowotworu. Zastosowanie rHuRPO zmniejszyło konieczność przetaczania krwi u dzieci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek.

Dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (sickle cell disease, SCD) tolerują przewlekłe utrzymywanie się stężeń hemoglobiny wynoszących 6-8 g/dl (60-80 g/l) bez wyraźnych zaburzeń czynności serca lub układu oddechowego. Mogą jednak wymagać standardowego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych lub transfuzji wymiennej, aby zmniejszyć odsetek Hb S i poprawić zdolność przenoszenia tlenu w trakcie rozmaitych powikłań występujących w przebiegu SCD, takich jak udar mózgu, zespół bólowy w klatce piersiowej, odkładanie się krwinek w śledzionie, a także przetoczenia krwi poprzedzającego operację w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań w okresie około- i pooperacyjnym. Przetoczenie krwi bywa konieczne podczas leczenia głębokiej niedokrwistości wywołanej przełomami anaplastycznymi spowodowanymi zakażeniem parwowirusem B19. Pewne powikłania SCD, zwłaszcza udar mózgu i nieprawidłowy wynik przezczaszkowego badania ultrasonograficznego metodą Dopplera, również są wskazaniami do stosowania przewlekłych schematów przetaczania krwi, aby utrzymać stężenie Hb S poniżej 30-50% i zmniejszyć ryzyko dodatkowych powikłań (tu: udaru mózgu).

U dzieci chorych na β -talasemię homozygotyczną (talasemia major) regularne przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych co miesiąc, utrzymujące stężenie hemoglobiny powyżej 10 g/dl (100 g/l), zapobiega wielu powikłaniom, hamując nieskuteczne wytwarzanie przez szpik i ośrodki pozaszpikowe. Schematy przewlekłego przetaczania krwi powodują jednak przeładowanie żelazem, mogące doprowadzić do niewydolności wątroby i serca. Chorzy ci powinni otrzymywać również związki chelatujące żelazo w postaci podawanego w nocy podskórnego wlewu deferoksaminy lub nowszego doustnego leku deferazyroksu. U chorych przewlekłe otrzymujących przetoczenia krwi zwiększa się też prawdopodobieństwo powstania aloprzeciwciał przeciw słabszym antygenom krwinek czerwonych oraz antygenom krwinek białych. Zawsze należy im podawać krwinki czerwone dostosowane fenotypowo do słabszych antygenów i preparaty ubogoleukocytarne.

U większości dzieci z wrodzoną sferocytozą (hereditary spherocytosis, HS) choroba przebiega łagodnie, a jej ostrzeżenia nie zagrażają życiu, niektóre jednak wymagają okresowo przetoczenia krwinek czerwonych z powodu przełomów hemolitycznych lub aplastycznych. Dzieciom, którym krwinki czerwone trzeba przetaczać często, można usunąć śledzionę. Fizjologiczna niedokrwistość w okresie noworodkowym jest silniej wyrażona u dzieci z wrodzoną sferocytozą, z których wiele wymaga przetoczeń krwinek czerwonych w pierwszych tygodniach po urodzeniu. Inne zaburzenie błony krwinek czerwonych, wrodzona niedokrwistość owalnokrwinkowa, przebiega zwykle łagodnie, bez konieczności przetaczania krwi.

Ostre zaburzenia hemolityczne spowodowane stresem oksydacyjnym u dzieci chorych na śródziemnomorską odmianę niedoboru dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu mogą być wystarczająco ciężkie, aby wymagać przetocze-

nia krwinek czerwonych, można im jednak zapobiec, unikając pewnych leków, a także bobu. Inne niedobory enzymatyczne, w tym kinazy pirogronianowej, mogą wywołać niedokrwistość hemolityczną stwarzającą konieczność przetoczenia krwinek czerwonych.

U dzieci z autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) może szybko dojść do zaburzeń czynności serca i układu oddechowego z powodu gwałtownego rozpadu krwinek czerwonych. Chociaż AIHA często dobrze odpowiada na podanie kortykosteroidów (wpływ na przeciwciała typu ciepłego), plazmaferezę (wpływ na przeciwciała typu zimnego) i inne metody leczenia, poprawa może następować przez kilka dni, dlatego w tym czasie konieczne jest przetoczenie krwinek czerwonych. U chorych z AIHA z przeciwciałami typu ciepłego często występują autoprzeciwciała wchodzące w reakcje z wieloma antygenami powszechnie występującymi na krwinkach czerwonych, co sprawia, że nie sposób znaleźć dawcy, którego krew byłaby całkowicie zgodna z krwią biorcy podczas próby krzyżowej. Należy wówczas przetoczyć krwinki czerwone o możliwie największej zgodności. Chociaż krwinki czerwone dawcy ulegają rozpadowi, zwykle utrzymują się w krążeniu równie długo jak własne chorego, co pozwala na osiągnięcie stabilizacji stanu zdrowia w oczekiwaniu na przeprowadzenie ostatecznego leczenia. Przetoczenie rozpoczyna się powoli, konieczne jest staranne obserwowanie chorego w poszukiwaniu cech nasilającej się hemolizy. U dziecka z przeciwciałami typu zimnego stosuje się podgrzaną krew.

Do immunologicznej niedokrwistości hemolitycznej noworodków (HDN) dochodzi w wyniku przenikania przez łożysko przeciwciał matki reagujących z antygenami krwinek czerwonych dziecka. HDN z powodu niezgodności w układzie ABO jest częstą przyczyną żółtaczki noworodka, rzadko jednak jej przebieg jest na tyle ciężki, aby wymagała transfuzji wymiennej. Ponieważ ekspresja antygenów A i B na krwinkach czerwonych noworodka jest stosunkowo nieduża, antygeny te występują na innych komórkach, a przeciwciała przeciw tym antygenom często są klasy IgM, która nie przenika przez łożysko.

Niezgodność Rh często powoduje śmierć płodu lub ciężką HDN wymagającą przeprowadzenia transfuzji wymiennej. Aby zapobiec obrzękowi płodowemu, wykonuje się transfuzję wymienną *in utero*. Częstość występowania HDN w zakresie Rh zmniejsza się w miarę rutynowego podawania po porodzie immunoglobuliny Rh matkom Rh ujemnym dzieci Rh dodatnich, aby zapobiec uczuleniu.

Bezpieczeństwo i potencjalne działania niepożądane

W porównaniu z innymi metodami leczenia przetaczanie krwi jest bezpieczne, nie całkiem jednak pozbawione ryzyka. Zagrożające życiu reakcje na przetoczenie zdarzają się rzadko, a oszacowany wskaźnik zgonów z tego powodu w Stanach Zjednoczonych wynosi 1 na 18 milionów przetoczeń. Podanie przez pomyłkę krwi niezgodnej w zakresie układu ABO (zwłaszcza krwi grupy A biorcy grupy 0)

może wywołać silną hemolizę i jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu przetoczeń krwi w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania takich błędów maleje w miarę stosowania coraz większej liczby zabezpieczeń. Posocznica bakteryjna po przetoczeniu krwinek czerwonych stwarza mniejszy problem niż po przetoczeniu koncentratów krwinek płytkowych lub osocza. Poprzetoczeniowe ostre uszkodzenie płuc, zespół przypominający ostrą niewydolność oddechową, zdarza się nieco częściej wśród dorosłych niż dzieci, u których trudności w oddychaniu podczas przetoczenia są spowodowane raczej przewodnieniem.

Niehemolityczna gorączka poprzetoczeniowa (febrile nonhemolytic transfusion reaction, FNHTR) występuje po około 0,2% przetoczeń, a jej przyczyną jest zwykle uwalnianie cytokin z krwinek białych dawcy z powodu zbyt długiego przechowywania krwi lub pojawienia się przeciwciał biorcy przeciw antygenom krwinek białych dawcy. Gorączka z dreszczami bywa również wynikiem zanieczyszczenia preparatów krwi bakteriami lub natychmiastowych reakcji hemolitycznych na przetoczenie. Prawdopodobieństwo wystąpienia FNHTR można zminimalizować dzięki stosowaniu krwi, z której odsączono krwinki białe (postępowanie to zmniejsza ich liczbę o >99%, zaś krwinek czerwonych o <10%). Rutynowe poprzedzanie przetoczenia podaniem paracetamolu nie zmniejsza częstości występowania FNHTR, dlatego nie powinno się go stosować.

Reakcje alergiczne przebiegające z pokrzywką obserwuje się podczas 0,4% przetoczeń krwi. Należy wówczas podać leki przeciwhistaminowe i przerwać przetaczanie. Jeśli pokrzywka szybko ustępuje, można wznowić przetaczanie. Reakcje anafilaktyczne zdarzają się rzadziej, na ogół u chorych z niedoborem IgA. Nie stwierdzono, aby rutynowe podanie leków przeciwhistaminowych przed przetoczeniem zmniejszało częstość występowania reakcji uczuleniowych, dlatego się ich nie stosuje. U dzieci, u których wystąpiła taka reakcja na przetoczenie preparatu krwi, wykorzystuje się koncentrat krwinek czerwonych płukanych lub zawierających mniejszą ilość osocza, zaleca się też poprzedzanie przetoczenia podaniem kortykosteroidów.

Natychmiastowe reakcje hemolityczne na przetoczenie, wywołane wysokim mianem przeciwciał w osoczu biorcy, są rzadkie, ale przebiegają ciężko. Na ogół są spowodowane nieumyślnym podaniem krwinek czerwonych niezgodnych w zakresie układu AB0. Objawiają się gorączką, dreszczami, nudnościami, bólem brzucha lub pleców, tachykardią oraz obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Podejrzewając natychmiastową reakcję hemolityczną, należy od razu przerwać przetaczanie krwi i podjąć intensywne działania wspomagające, w tym leczenie wstrząsu oraz rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, a także postępowanie zapewniające przepływ krwi przez nerki i diurezę, aby zapobiec niewydolności nerek z powodu hemoglobinurii.

Opóźnione reakcje hemolityczne na przetoczenie powstają pod wpływem pierwotnej immunizacji podczas

przetoczenia lub są wynikiem odpowiedzi uczulonego wcześniej biorcy, u którego poprzedzające przetoczenie badania przesiewowe nie wykazały niskiego miana aloprzeciwciał. Pierwotna immunizacja powoduje bardzo łagodną hemolizę i może się ujawniać jedynie niewielkim wzrostem stężenia hemoglobiny po 2-3 tygodniach od przetoczenia. Opóźniona reakcja hemolityczna na przetoczenie, powstająca w mechanizmie ponownego kontaktu z uczulającym antygenem, może wywołać wiele takich samych objawów jak reakcja natychmiastowa, choć są one znacznie łagodniejsze i pojawiają się 3-7 dni po przetoczeniu. Poza postępowaniem objawionym chorzy, u których wystąpiła ciężka niedokrwistość, mogą wymagać dodatkowego przetoczenia krwinek czerwonych.

Chociaż wielu chorych i rodziców obawia się przede wszystkim przeniesienia wirusa HIV, wirusa zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus, HBV) lub typu C (HCV), dokonany w ciągu ostatnich 2 dekad postęp w badaniach przesiewowych dawców krwi oraz badaniach oddanej krwi znacząco zmniejszył ryzyko takich zakażeń drogą przetoczenia. Okres między przeniesieniem zakażenia na potencjalnego dawcę a możliwością jego wykrycia wyraźnie się skrócił dzięki opracowaniu bardziej spektakularnych metod rozpoznawania wirusa, w tym testu powielania kwasu nukleinowego (nucleic acid amplification testing, NAT) w miejsce badań przesiewowych w kierunku przeciwciał. Na przykład dla HIV NAT skrócił ten okres z 22 do 10 dni, a dla HCV z 10 tygodni do 10 dni. Z uwagi na rzadkość przenoszenia tych zakażeń ich ryzyko oszacowuje się raczej na podstawie modeli matematycznych niż aktualnej częstości występowania. Według jednego z ostatnich oszacowań ryzyko przeniesienia HIV wyniosło 1 na 2 135 000 przetoczeń, przeniesienia HCV 1 na 1 935 000, a HBV 1 na 205 000. W miarę postępu badań przesiewowych z użyciem NAT ryzyko to powinno się dalej zmniejszać.

W latach 2002-2004 w Stanach Zjednoczonych opisano przeniesienie zakażenia wirusem gorączki zachodniego Nilu (West Nile virus, WNV) w trakcie przetoczenia krwi u 30 osób. Zastosowanie przesiewowych badań NAT (minipol) wielu jednostek krwi naraz wykazało, że przeprowadzenie takich badań jest możliwe i mogą one zmniejszyć ryzyko zakażenia WNV podczas przetoczenia do około 1 na 350 000.

Od czasu opisanego po raz pierwszy w 1996 r. w Wielkiej Brytanii odmiany choroby Creutzfelda-Jacoba (variant Creutzfeld-Jacobs disease, vCJD) doniesiono o kolejnych 100 przypadkach obserwowanych w tym kraju, a także niewielkiej liczbie zachorowań we Francji i Włoszech. Zakażenie wywołuje prion odpowiadający za wywoływanie encefalopatii gąbczastej bydła (choroby szalonych krów). Nie opisywano występowania vCJD w Stanach Zjednoczonych. Chociaż nie donoszono o nabytym przeniesieniu vCJD, w modelach zwierzęcych priony można przenosić drogą przetoczenia krwi, a długi czas inkubacji encefalopatii gąbczastej sugeruje, że opisane za-

chorowania na vCJD odzwierciedlają jedynie niewielki ułamek ogólnej liczby zakażeń. Z uwagi na takie teoretyczne ryzyko w Stanach Zjednoczonych zabroniono pobierania krwi do przetoczeń od osób przebywających ostatnio w Europie.

Wirus cytomegalii (cytomegalovirus, CMV) może wywoływać zakażenia zagrażające życiu u osób z upośledzoną odpornością lub noworodków i te zakażenia mogą się przenosić podczas przetaczania krwi dawcy-nosiciela CMV biorcy, który nie jest nosicielem (lub reaktywować zakażenie u biorcy będącego nosicielem CMV). Ponieważ zakażenie CMV występuje u około 50% dawców, przeciwciała przeciw CMV bada się jedynie w części pobieranej krwi, co wystarcza do przygotowania preparatów krwi pozbawionych CMV. Wirus przenoszony jest przez białe krwinki, zatem usunięcie białych krwinek sprawia, że krew staje się bezpieczna pod względem CMV. Krew dawców CMV ujemnych powinno się zachować dla biorców CMV ujemnych obciążonych dużym ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia tym wirusem, np. chorych po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego lub narządów mięszszowych, dzieci z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności oraz wcześniaków. Chorzy obciążeni mniejszym ryzykiem mogą otrzymać preparaty krwi bezpieczne pod względem CMV (po usunięciu białych krwinek), a wielu lekarzy wykorzystuje taką krew również u chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem. Ponieważ białe krwinki mogą przenosić również inne drobnoustroje (wirus Epsteina-Barr, bakterie i inne) oraz wywoływać gorączkowe niehemolityczne reakcje po przetoczeniu, popularność zyskało uwrażliwianie na aloantygeny krwinek płytkowych dawcy, immunosupresja oraz wyplukiwanie krwinek białych przed przygotowaniem krwi do przechowania. Takie działania podejmuje obecnie większość banków krwi w Stanach Zjednoczonych. Po standardowym usunięciu krwinek białych (drogą przesączania) we krwi może jednak pozostać niewielka liczba immunologicznie kompetentnych limfocytów. Bywają one przyczyną odrzucenia przeszczepu po przetoczeniu krwi w mechanizmie reakcji gospodarza przeciw przeszczepowi (transfusion-associated graft versus host disease, TA-GVHD) u noworodków, chorych z upośledzoną odpornością oraz osób otrzymujących krew od krewnych. Dlatego dzieci obciążone ryzykiem powstania TA-GVHD powinny otrzymywać krew napromienianą wcześniej promieniami γ , co zniszczy wszystkie pozostałe limfocyty.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 28, No. 8, August 2007, p. 299: Red Blood Cell Transfusions, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003;289:959–962
- Giangrande PL. The history of blood transfusion. *Br J Haematol*. 2000; 110:758–767
- Luban NL. Transfusion safety: where are we today? *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:325–341

- Quirolo KC. Transfusion medicine for the pediatrician. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49:1211–1238
- Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2002;42:1398–1413
- Sloan SR, Benjamin RJ, Friedman DF, Webb IJ, Silberstein L. *Transfusion medicine*. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Vol 2. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2003:1709–1756

Komentarz

Dr hab. n. med. Teresa Jackowska,
Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie



W artykule autor omawia jednostki chorobowe, w których występują wskazania do przetaczania krwinek czerwonych, powikłania po przetoczeniu, ryzyko przenoszenia chorób zakaźnych oraz reakcje hemolityczne, gorączkowe i pokrzywkę, które mogą wystąpić w związku z przetoczeniem krwinek czerwonych.

Należy podkreślić, że krew jest lekiem i jest najczęściej stosowanym środkiem leczniczym. Przetoczenie krwi jest zabiegiem ratującym życie, ale może być przyczyną ostrych i przewlekłych powikłań, szczególnie wtedy, gdy jest niewłaściwie stosowane.

Wskazania do podania preparatów krwi, w tym krwinek czerwonych, zależą od wielu czynników, takich jak wiek dziecka, rozpoznanie choroby, etap i rodzaj leczenia, stan kliniczny chorego. Decyzja o przetoczeniu krwinek czerwonych powinna zostać jednak podjęta po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości leczenia. Stężenie hemoglobiny nie może być jedynym wskazaniem do podania odpowiedniego preparatu krwi. Badania porównujące korzyści przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych u chorych przed 55 rokiem życia przy stężeniu hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl w porównaniu z chorymi, u których przetoczenie wykonywano przy stężeniu hemoglobiny poniżej 7,0 g/dl wykazały w tej ostatniej grupie niższą śmiertelność. Także u dzieci leczonych na OIOM-ie korzystniejsze dla procesu leczenia było przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych przy stężeniu hemoglobiny poniżej 7 g/dl w porównaniu z 9,5 g/dl. Podobne obserwacje poczyniono u noworodków urodzonych z małą masą ciała. Mniej restrykcyjne wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych nie przynosiły znaczących korzyści. W tej grupie noworodków przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych uzależniano od aktualnie stosowanej tlenoterapii. W przypadkach leczenia tlenem koncentrat krwinek czerwonych stosowano przy hematokrycie poniżej 38%, a jeśli noworodek nie wymagał

tlenoterapii, wówczas przetaczano go przy hematokrycie poniżej 30%.

Zdarza się, że rodzice chcą, aby ktoś z rodziny oddał krew z przeznaczeniem do przetoczenia dla dziecka. Należy wówczas poinformować ich, że przetaczanie preparatów krwi od dawców rodzinnych niesie ze sobą więcej powikłań poprzetoczeniowych niż od dawców honorowych.

Obecnie w Polsce krew pobierana jest tylko od wyselekcjonowanych dawców honorowych (nie ma już dawców płatnych). Każdy z dawców po dokładnym wywiadzie epidemiologicznym i badaniu przedmiotowym badany jest na nosicielstwo zakażeń przenoszonych drogą krwi. Przetaczanie krwi i jej składników stwarza ryzyko przeniesienia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C, cytomegalii, nabytego upośledzenia odporności (HIV) oraz krętkiem błędym. Dlatego też wszystkie działania zarówno lekarskie, jak i diagnostyczne powinny zmierzać do zminimalizowania lub całkowitego wykluczenia zakażenia biorcy powyższymi patogenami. Do zmniejszenia zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B przyczyniło się znacząco (około 14 razy) wprowadzenie powszechnych szczepień ochronnych oraz nowoczesnych procedur epidemiologicznych. Udoskonalono także techniki badań serologicznych, produkcję i badanie preparatów krwiopochodnych. Obecnie niezwykle rzadko zdarza się zakażenie wirusami przenoszonymi drogą krwi po przetoczeniu preparatu krwi. W Stanach Zjednoczonych częstość zakażenia wirusami liczona jako liczba zakażeń na milion jednostek nadal jest największa dla wirusa zapalenia wątroby typu B i wynosi 2-5 oraz dla wirusa HTLV (human T-cell lymphotropic virus) 0,5-4 zakażenia na milion jednostek. Dla wirusa zapalenia wątroby typu C i HIV jest to 0,5 zakażeń na milion jednostek.

O przetoczeniu odpowiedniego preparatu krwi decyduje lekarz. Po dokładnym sprawdzeniu przez lekarza otrzymanego preparatu krwi (zgodności grupy krwi na opakowaniu z oryginałem grupy krwi pacjenta, wszystkich danych na opakowaniu, po wykonaniu próby zgodności) oraz danych biorcy przetoczenie może wykonać uprawniona pielęgniarka pod nadzorem lekarza. Lekarz zlecając przetoczenie krwi, musi być pewien, że wykorzystał wszystkie metody leczenia (w tym terapię krwiozastępczą), powinien dokładnie odnotować w dokumentacji chorego przyczyny, dla których zleca transfuzję. Podanie preparatu krwi musi zostać także odnotowane w książce transfuzyjnej.

Dostępnych jest kilka preparatów krwinek czerwonych, których wskazania są ściśle określone.

Koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) otrzymywany jest z 1 j. krwi pełnej (około 500 ml) przez usunięcie z niej około 200-300 ml osocza. Objętość KKCz wynosi około 150-200 ml. Preparat musi być przechowywany w lodówce, w temperaturze +2 do +6°C, a termin ważności wynosi 35-42 dni w zależności od sposobu pobrania krwi pełnej. U dzieci KKCz najczęściej przetaczany jest w krótkim czasie po pobraniu od dawcy. W transfuzjach wymiennych u noworodków stosowane są tylko preparaty przechowywane nie dłużej niż 5 dni. Według aktualnych zaleceń KKCz podaje się w przypadku niedokrwistości normowolemicznych w transfuzjach wymiennych u noworodków oraz przy utracie krwi >25% objętości. Celem przetoczenia KKCz jest zwiększenie liczby krwinek czerwonych, a tym samym zdolności przenoszenia tlenu przez hemoglobinę. Jeżeli można leczyć preparatami żelaza, witaminą B₁₂, erythropoetyną, wówczas należy się wstrzymać z przetaczaniem krwi. Do KKCz nie dodaje się żadnych leków. Prędkość przetaczania zależy od stanu chorego, ale nie powinno trwać dłużej niż 4 h. U niemowląt tolerowana objętość KKCz wynosi 5-20 ml/kg (najczęściej podajemy 10 ml/kg) i powinna pochodzić od jednego dawcy.

Koncentrat krwinek czerwonych przemywany (płukany) w izotonicznym roztworze soli musi być przetoczony w ciągu 8 h od przygotowania. Stosuje się u osób, u których występowały ciężkie powikłania alergiczne. Podanie tego preparatu nie zapobiega alloimmunizacji, ponieważ KKCz przemywany zawiera domieszkę krwinek białych.

Ubogoleukocytny koncentrat krwinek czerwonych otrzymuje się, stosując specjalne filtry przyłóżkowe. Jest on pozbawiony leukocytów i dzięki temu zapobiega alloimmunizacji biorcy i przeniesieniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). CMV jest przenoszony przez

zakażone limfocyty, dlatego usunięcie ich z preparatu jest szczególnie wskazane u pacjentów z obniżeniem odporności, dla których może stanowić zagrożenie życia. Filtry antyleukocytarne stosuje się u wielokrotnych biorców krwi, u osób przygotowywanych do przeszczepu szpiku, w transfuzjach wewnątrzmacicznych i transfuzjach wymiennych u noworodków.

Koncentrat krwinek czerwonych napromieniowany, czyli podany działaniu dużej dawki promieniowania jonizującego (25-40 Gy). Takie działanie hamuje zdolność proliferacyjną limfocytów, co zapobiega chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (graft-versus-host disease, GVHD). Wskazaniem do przetaczania KKCz napromieniowanego jest leczenie niedokrwistości u noworodków, w transfuzjach wymiennych, u osób otrzymujących leki immunosupresyjne. Napromienianie preparatu powinno być także wykonywane przy przetaczaniu KKCz dzieciom. Termin przydatności KKCz napromieniowanego wynosi 28 dni. W transfuzjach wymiennych u noworodków powinien być podany w ciągu 24 h po napromieniowaniu.

Po przetoczeniu preparatów krwi mogą wystąpić ostre i przewlekłe powikłania. Najgroźniejsze z nich są odczyny hemolityczne po przetoczeniu niezgodnych grupowo krwinek czerwonych. Należy zawsze przerwać przetoczenie, a do regionalnego centrum krwiodawstwa i krwiolecznictwa wysłać próbki krwi pobrane przed i po przetoczeniu razem z resztkami podawanego preparatu krwi.

Na zakończenie należy przypomnieć, że częste podawanie preparatów krwi może spowodować przeciążenie organizmu żelazem. Dlatego też u wielokrotnych biorców krwi w niektórych chorobach hematologicznych, takich jak np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, konieczne jest podawanie preparatów chelatujących żelazo. W chwili obecnej dostępne i zalecane są preparaty podawane nie tylko dożylnie, takie jak deferoksamina (Desferal), ale także do podawania doustnie, takie jak deferipron (Ferriprox) czy deferasiroks (Exjade).

Zalecane piśmiennictwo

- Dmoszyńska A, Robak T. Podstawy hematologii. Wyd. UM. Łódź 2003.
 Łętowska M. Podstawy transfuzjologii klinicznej. W: Podstawy hematologii. Red. A. Dmoszyńska, T. Robak. Wyd. UM, Łódź 2003: 437-452.
 Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. Hematology of Infancy and Childhood, 7th edition. Transfusion medicine. Saunders 2009:1624-1675.
 Stainsby D, Jones H, Wells AW, et al. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol.* 2008;141:73-79.