МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

050517 № 15-4/1560-07

На № _____ от _____

Руководителям органов
государственной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения направляет информационно-методическое письмо «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве» для использования в работе.

Приложение: на 10 л. в 1 экз.

Директор департамента Е.Н. Байбарина

Садчикова Е.С.
627-24-00 доб. 1547

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Информационное письмо подготовлено авторами:

Министерство здравоохранения Российской Федерации (Е.Н. Байбарина, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева).

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинаталогии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян, А.В. Пырегов).

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева).

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (Т.Е. Белокриницкая, К.Г Шаповалов)

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (Е.М. Шифман, Т.Е. Белокриницкая, А.В. Куликов, Д.Н. Проценко, К.Г Шаповалов, Н.В. Артымук)

Список сокращений

ADAMTS 13	A disintegrin and metalloprotease, with thrombospondin-1–like domain
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
SOFA	Шкала Sepsis-related Organ Failure
STEC-ГУС	ГУС, индуцированный инфекцией E.coli
TRALI	Посттрансфузионное поражение легких
TACO	Посттрансфузионное повреждение миокарда
аГУС	Атипичный гемолитико-уремический синдром
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АФС	Антифосфолипидный синдром
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ГУС	Гемолитико-уремический синдром
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
КАФС	Катастрофический антифосфолипидный синдром
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
МАГА	Микроангиопатическая гемолитическая анемия
МКБ	Международная классификация болезней
ОПН	Острая почечная недостаточность
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
СКВ	Системная красная волчанка
ТМА	Тромботическая микроангиопатия
ТТП	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ЦНС	Центральная нервная система

Введение

Преэклампсия, осложненная HELLP-синдромом, во многом определяет материнскую и перинатальную смертность, что требует внедрения новых подходов к диагностике и лечению данных осложнений беременности. В настоящее время и преэклампсия, и HELLP-синдром рассматриваются как варианты тромботической микроангиопатии (ТМА). Классическим и наиболее грозным представителем ТМА является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), к развитию которого предрасполагают генетические аномалии в системе комплемента, в связи, с чем аГУС представляет собой комплемент-опосредованную ТМА. Установлено, что беременность как таковая может активировать систему комплемента (так называемые комплемент-активирующее состояние), причем выраженность активации возрастает при наличии акушерских осложнений, достигая максимума у пациенток с преэклампсией. Генетический дефект в сочетании с преэклампсией приводит к неконтролируемой активации системы комплемента, являющейся при акушерском аГУС патофизиологической основой развития полиорганной недостаточности (тромбоцитопения, гемолиз, анемия, ДВС-синдром, ОПН), которая не может быть устранена без целенаправленного применения антикомплементарных препаратов. За последние 5 лет наблюдается неуклонный рост верифицированных диагнозов акушерского аГУС, что обусловлено не только истинным ростом заболеваемости аГУС, но, в первую очередь, повышением информированности врачей разных специальностей в отношении данного заболевания.

Код в МКБ 10:

M31.1 Тромботическая микроангиопатия

D59.3 Гемолитико-уремический синдром

Критерии диагноза ТМА

ТМА представляет собой клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), опосредованное различными патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и гистологическими признаками. Результатом эндотелиального повреждения служит тромботическая микроангиопатия – особый тип поражения мелких сосудов, представленный их тромбозом и воспалением сосудистой стенки [1, 2].

Морфологическая картина ТМА: отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны (эндотелиоз), некроз, деструкция, расширение субэндотелиального пространства, тромбы в просвете капилляров и артериол, содержащие тромбоциты и фибрин, нередко с полной окклюзией просвета сосудов.

Клинико-лабораторные признаки ТМА [3, 4, 5, 6, 7]**:**

– Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА): (Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким уровнем гаптоглобина и наличием шизоцитов в мазке периферической крови).

– Тромбоцитопения (потребления).

– Ишемическое поражение органов (почек, ЦНС и др.).

Тромботические микроангиопатии классифицируют на первичные и вторичные [8, 9].

Первичные ТМА:

1. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – в основе которой лежит дефицит фермента ADAMTS 13 (активность менее 10%).

2. Типичный ГУС (инфекционно-опосредованный), вызываемый бактериями, продуцирующими шигатоксин (STx), в первую очередь, E.coli (STEC-ГУС).

3. Атипичный ГУС – обусловлен генетическими нарушениями регуляторных белков системы комплемента.

Вторичные ТМА:

– Беременность и роды: преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром.

– Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, антифосфолипидный синдром (АФС).

– Злокачественные опухоли.

– Инфекции, в том числе ВИЧ, грипп А (H1N1), сепсис, септический шок.

– Злокачественная артериальная гипертензия, гломерулопатии.

– Метилмиалоновая ацидурия с гомоцистеинурией.

– Лекарственная терапия: хинин, интерферон, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус), противоопухолевые препараты (цисплатин, гемцитабин, митомицин, ингибиторы VEGF и тирозинкиназы – бевацизумаб, сунитинаб, сорафениб), пероральные контрацептивы, валациклавир.

– Ионизирующее излучение.

– Трансплантация солидных органов и костного мозга.

Критерии диагноза аГУС в акушерстве

При появлении клинических симптомов острой ТМА во время беременности для определения тактики лечения и прогноза первоочередной задачей является дифференциальная диагностика между аГУС, ТТП, КАФС, преэклампсией и особенно HELLP-синдромом.

Диагноз аГУС в акушерстве – это диагноз исключения. Дифференциальная диагностика с другими формами ТМА приведена в табл. 1 [10, 10, 11, 12, 13, 14].

Таблица 1

Дифференциальная диагностика аГУС у взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	Положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная ТТП	Дефицит ADAMTS-13 - активность менее 10%, антитела к ADAMTS-13
Беременность. Исключить преэклампсию и HELLP-синдром	Ферменты печени, срок гестации, критерии преэклампсии и тяжелой преэклампсии, положительная динамика непосредственно после родоразрешения
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Анти-ДНК-антитела, антинуклеарные антитела, антитела к кардиолипину IgG и/или IgM изотипов, антитела к β2 GP 1 IgG и/или IgM изотипов с помощью стандартизованного иммуноферментного метода, волчаночный антикоагулянт стандартизованным коагулологическим методом
ВИЧ-инфекция	Положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию
Сепсис	Наличие очага инфекции и полиорганной недостаточности (острое изменение по шкале SOFA >2 баллов)

Порядок забора образцов для исследования для исключения других форм ТМА – ТТП и STEC-ГУС приведен в табл. 2.

Таблица 2

Порядок забора образцов для исследования активности ADAMTS-13 и ПЦР на кишечные инфекции

Вид исследования	Материал	Подготовка образца	Условия хранения
Активность ADAMTS-13	Плазма	Кровь берется в пробирку только с цитратным буфером 3,2% или 3,8%! Остальные консерванты, как ЭДТА, гепарин и т.д. блокируют активность фермента ADAMTS-13. Затем центрифугировать 5 мин	Чистая пробирка с плазмой до исследования хранится при +4°С. Если хранение дольше 1 суток или отправка в другой город, то при

		при 1000 об/мин. Аккуратно перенести плазму (прозрачную желтоватую жидкость) в чистую пробирку.	-20°С (заморозка).
ПЦР на кишечные инфекции	Кал	Кал забирается в пластиковый контейнер, 2-5 грамм (1 чайная ложка).	Хранить при температуре +4°С в течение 2-3 дней. При транспортировке материала обеспечить такой же температурный режим.

Генетическое исследование и биопсия почки не являются необходимыми для установления диагноза аГУС и не играют роли для решения вопроса о тактике лечения больного.

Преэклампсия и HELLP-синдром являются специфическими ассоциированными с беременностью формами ТМА. Всем пациенткам, госпитализированным с диагнозом тяжелая преэклампсия и/или HELLP-синдром, необходимо до родоразрешения исследовать ЛДГ, гаптоглобин в сыворотке крови и шизоциты в мазке периферической крови, а также определить количество тромбоцитов и уровень креатинина [15].

Истинные тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром требуют родоразрешения [15] с целью элиминации секретирующегося антиангиогенного фактора sFlt-1 плаценты.

Поскольку термин «HELLP-синдром» – собирательное понятие [16] и его причины до конца не выяснены, тактика родоразрешения и интенсивной терапии строится в соответствии с тактикой при тяжелой преэклампсии (родоразрешение). В этом случае диагноз формулируется в соответствии с МКБ 10: «Тромботическая микроангиопатия (HELLP-синдром)» [15].

Принципы и схемы терапии

При развитии клиники HELLP-синдрома в послеродовом периоде (30-40% пациенток) необходимо строить тактику интенсивной терапии в зависимости от следующих клинических вариантов:

Вариант 1. У пациентки сохранены: сознание, диурез более 0,5 мл/кг/ч (вне зависимости от цвета мочи), стабильная гемодинамика (или с тенденцией к артериальной гипертензии), отсутствует геморрагический синдром любой локализации. При лабораторном исследовании выявлены тромбоцитопения, повышены уровни АСТ, АЛТ, ЛДГ, массивного внутрисосудистого гемолиза нет. Плазменные факторы свертывания в норме. В данном случае, в течение 1-3 суток оценивается динамика

клинико-лабораторных проявлений HELLP-синдрома и при отсутствии отрицательных проявлений интенсивная терапия ограничивается базовой терапией преэклампсии [15] и инфузией кристаллоидов 15-20 мл/кг/сутки. Пациентка получает нутритивную поддержку и активизируется. Проводится тромбопрофилактика НМГ при количестве тромбоцитов более 70 000 в мкл.

Вариант 2. Уже с первых часов после родоразрешения развивается клиника острой печеночной недостаточности (тромбоцитопения, рост АСТ, АЛТ, коагулопатия, кровотечение, шок, ОПН, ОРДС и т.д.), в основе которой лежит некроз печени (подкапсульная гематома). Требует проведения комплексной посиндромной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности в условиях многопрофильного ЛПУ с возможностью хирургического лечения.

Вариант 3. Развитие массивного внутрисосудистого гемолиза (свободный гемоглобин в крови и моче, анемия) уже в первые часы осложняется развитием ОПН (по шкалам RIFLE, AKIN, KDIGO) и требует проведения заместительной почечной терапии [17]. Противопоказано применение магния сульфата и инфузионной терапии. Требует проведения комплексной посиндромной интенсивной терапии ОПН в условиях многопрофильного ЛПУ. При сохранении или прогрессировании симптомов ТМА (тромбоцитопения и МАГА) в течение 48 часов следует как один из вероятных диагнозов рассматривать аГУС и проводить соответствующую терапию.

Вариант 4. В исключительных случаях верификации диагноза ТТП в послеродовом периоде на основании сочетания признаков HELLP-синдрома, нарастающей тромбоцитопении, симптомов поражения почек и/или ЦНС со снижением активности ADAMTS-13 менее 10% показана инфузия свежезамороженной плазмы [18] и проведение плазмообмена».

Вариант 5. Женщинам, перенесшим акушерскую ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром), следует устанавливать диагноз аГУС, если после родоразрешения их состояние не улучшается или ухудшается, в короткие сроки (48-72 часов) приводя к формированию полиорганной недостаточности, что свидетельствует о персистировании ТМА с генерализацией микроангиопатического процесса.

В первую очередь, о возможном аГУС [19, 20] следует думать при развитии тяжелого HELLP-синдрома с признаками внепеченочного поражения, особенно если родоразрешение не сопровождается положительной динамикой состояния пациентки, несмотря на лечение в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколом лечения) МЗ РФ «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2016 г. Быстрое нарастание

анемии при отсутствии выраженной кровопотери свидетельствует об усилении микроангиопатического гемолиза, что, как правило, сопровождается усугублением тромбоцитопении и стремительным ухудшением функции почек, приводящим к развитию олигурической ОПН [21].

Родильницам с установленным диагнозом аГУС следует назначать патогенетическую терапию, направленную на блокирование С5-компонента системы комплемента, играющего ключевую роль в развитии данного осложнения. Антикомплементарная терапия проводится согласно рекомендациям по лечению аГУС взрослых [20, 22, 23].

Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса Ig G к С5 компоненту комплемента. Препарат блокирует расщепление С5, препятствуя образованию мембрано-атакующего комплекса и предотвращая тем самым повреждение эндотелия и, следовательно, прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек [24]. Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек [25].

Раствор Экулизумаба вводят капельно внутривенно (длительность инфузии 25-45 минут). Начальный курс терапии рассчитан на 5 недель, далее подразумевается переход на цикл поддерживающего лечения.

Индукционный курс: 1 раз в неделю вводят по 900 мг Экулизумаба на протяжении 4-х недель. На пятой неделе дозу увеличивают до 1200 мг.

Поддерживающий этап: каждые 14 (плюс/минус 2 дня) дней вводят по 1200 мг.

Для внутривенного вливания Экулизумаба используются специальные формы инфузионных систем с возможностью контролировать доставку. Свет не оказывает влияния на качество приготовленного раствора. В течение часа после инфузии необходимо наблюдать за состоянием пациента. При развитии негативной симптоматики скорость инфузии снижается вплоть до полной остановки по решению лечащего доктора. Общая длительность процедуры не должна превышать 120 минут.

В ожидании Экулизумаба родильницы с установленным диагнозом аГУС должны получать в случае необходимости почечную заместительную терапию при наличии ОПН. Свежезамороженная плазма в больших объемах у пациенток с тяжелой преэклампсией может вызвать перегрузку объёмом (TACO-синдром) или развитие иммунного TRALI-синдрома [26] и в отсутствие клинических проявлений коаулопатии и кровотечения

противопоказана! Свежезамороженная плазма применяется только при верификации диагноза ТТП [18].

Ключевые рекомендации

– Акушерский аГУС ассоциирован с высоким риском материнской и перинатальной смертности, неблагоприятным общим и почечным прогнозом.

– Подозрение на акушерскую ТМА требует дифференциальной диагностики между аГУС, ТТП, преэклампсией, HELLP-синдромом, КАФС, острой жировой печенью беременных для выбора тактики лечения. Акушерская ТМА – важная причина синдрома полиорганной недостаточности при беременности и после родов.

– Возможна манифестация акушерского аГУС развернутыми признаками HELLP-синдрома. Напротив, ранний дебют аГУС может привести к развитию преэклампсии.

– Преэклампсия и HELLP-синдром являются специфическими, ассоциированными с беременностью, формами ТМА. Всем пациенткам, госпитализированным с диагнозом преэклампсия и/или HELLP-синдром, необходимо до родоразрешения исследовать лабораторные маркеры ТМА (шизоциты, ЛДГ, гаптоглобин, число тромбоцитов), а также определять уровень креатинина сыворотки.

– Если у пациентки с установленным диагнозом HELLP-синдром своевременно начатая адекватная терапия не приводит к его регрессу в течение 48-72 часов, следует трансформировать диагноз в аГУС и начинать терапию экулизумабом.

– Акушерский аГУС – сложный диагноз, для его постановки и выработки тактики лечения необходим междисциплинарный подход и содружественная работа акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, нефрологов, гематологов.

Литература

1.Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M; Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2014 Aug;18(4):525-57.

2. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):312-320.

3. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M; Grupo Español de Aféresis. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. Med Clin (Barc). 2015 Apr 8;144(7):331.e1-331.

4. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. Нефрология. 2016;20(2):68-81.

5. Clark WF, Patriquin C, Licht C, Huang SH, Rock GA. Simple diagnosis and treatment algorithm for adult thrombotic microangiopathy. Transfus Apher Sci. 2016 Dec 31. pii: S1473-0502(16)30204-X

6. Appel GB. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies. Cleve Clin J Med. 2017 Feb;84(2):114-130.

7. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. Med Clin North Am. 2017 Mar;101(2):395-415.

8. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, t al. Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. Clin Exp Nephrol. 2014 Feb;18(1):4-9.

9. Scully M, Cataland S, Coppo P, e al. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):312-322.

10. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. Thromb Res. 2015 Nov;136(5):851-854.

11. Azzoug S, Chentli F. Microangiopathy and pregnancy. J Pak Med Assoc. 2016 Sep;66(9 Suppl 1):S52-55.

12. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. Transfus Apher Sci. 2016 Apr; 54(2):199-202.

13. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):821-830.

14. Pérez-Calatayud ÁA, Briones-Garduño JC, Álvarez-Goris Mdel P, Sánchez Zamora R, Torres Aguilar AA, Mendoza-Mórales RE. Atipical uremic hemolityc syndrome in pregnancy. Cir Cir. 2016 Jul-Aug;84(4):344-349.

15. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-3483 от 07.06.2016. 72 с.

16. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1982 Jan 15;142(2):159-167.

17. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug.

18. Приказ МЗ РФ от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

19. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. Br J Haematol. 2016 Jun;173(6):821-30.

20. Appel GB. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies. Cleve Clin J Med. 2017 Feb;84(2):114-130.

21. Pérez-Calatayud ÁA, Briones-Garduño JC, Álvarez-Goris Mdel P, Sánchez Zamora R, Torres Aguilar AA, Mendoza-Mórales RE. Atipical uremic hemolityc syndrome in pregnancy. Cir. 2016 Jul-Aug;84(4):344-349.

22. Demir E, Yazici H, Ozluk Y, Kilicaslan I, Turkmen A. Pregnant Woman with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Delivered a Healthy Newborn under Eculizumab Treatment. Case Rep Nephrol Dial. 2016 Dec 20;6(3):143-148.

23. Gately R, San A, Kurtkoti J, Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. Nephrology (Carlton). 2017 Feb;22 Suppl 1:32-35.

24. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. AJKD 2013. http://dx.doi.org/10.1053/ j.ajkd.2013.07.011.

25. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopahties. Nat. Rev. Nephrol. 2012; 8, 643-657.

26. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, e al.; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2825-2836.