

ОСТРОЕ ПОСТТРАНСФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ

А. В. Власенко, Д. П. Павлов, А. В. Чепарнов, В. Н. Яковлев

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН;
ГКБ им. С. П. Боткина, Москва

Acute Posttransfusion Lung Injury: State-of-the-Art

A. V. Vlasenko, D. P. Pavlov, A. V. Cheparnov, V. N. Yakovlev

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

В настоящей работе на основании анализа отечественных и зарубежных литературных источников сформулированы современные представления об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, методах диагностики, профилактики и лечения острого повреждения легких, развившегося в результате применения препаратов крови. Изложены трудности, возникающие при диагностике этого осложнения, представлены алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения острого посттрансфузионного повреждения легких. Авторами подробно описано собственное наблюдение клинического случая развития посттрансфузионного острого повреждения легких, использовавшиеся методы диагностики и результаты лечения.

Based on the analysis of the references given in the Russian and foreign periodicals, the present paper states the current notions of the etiology, epidemiology, and pathogenesis of and the methods for the diagnosis, prevention, and treatment of acute lung injury developing with the use of blood preparations. It shows the difficulties arising in the diagnosis of this complication and presents the algorithms of differential diagnosis and treatment of acute posttransfusion lung injury. The authors describe their own observation of a case of evolving acute posttransfusion lung injury, the used methods of diagnosis, and the results of treatment in detail.

Согласно современным представлениям, переливание препаратов крови является серьезной и ответственной лечебной процедурой, которая имеет четкие показания и противопоказания к применению, и может вызывать ряд серьезных, а иногда и фатальных осложнений. Поэтому в каждой конкретной клинической ситуации следует объективно взвесить все «за» и «против» применения препаратов крови, а показания к трансфузионной терапии необходимо убедительно аргументировать.

В настоящее время используемые в повседневных медицинских и донорских документах понятия «группа крови» и «резус фактор» не отображают всего многообразия антигенной структуры крови донора и реципиента, в результате чего при гемотрансфузиях часто возникает несовместимость по тем или иным антигенам крови, приводящая к посттрансфузионным осложнениям. Посттрансфузионные осложнения, возникающие после гемотрансфузии и проявляющиеся в виде синдрома острого повреждения легких в современной международной медицинской практике и литературе принято обозначать термином TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) — посттрансфузионное острое повреждение легких.

Исторические аспекты

В 50-х годах прошлого столетия появились первые сведения о том, что легкие могут быть мишенью при развитии посттрансфузионных реакций. В 1951 году у больного с лейкемией впервые был описан случай

развития реакции гиперчувствительности немедленного типа на гемотрансфузию в виде отека легких [1]. Описывались отдельные случаи лейкоаггулятивных трансфузионных реакций, легочных реакций гиперчувствительности, некардиогенного отека легких, аллергических легочных реакций [2–7]. Brittingham T. E. в 1957 году было описано развитие острого повреждения легких после введения цельной крови с высоким титром лейкоаггулятивных [8]. В 1966 году Philipps E. и Fleischner F. G. описали три случая развития отека легких, причиной которых явилась не острая левожелудочковая недостаточность, а развитие аллергической реакции на переливание компонентов крови [9]. В 1971 и 1976 годах были описаны случаи повреждения легких в результате развития реакции гиперчувствительности по HLA после гемотрансфузии [10, 11]. В 1983 году Popovsky M. A. с соавт. объяснили развитие посттрансфузионного повреждения легких попаданием антилейкоцитарных антител донора к реципиенту [12].

Пристальное внимание к проблеме острого посттрансфузионного повреждения легких появилось в 1985 году после исследования, выполненного в Mayo Clinic, где Popovsky M. A. и Moore S. B. подробно проанализировали случаи развития острого повреждения легких, связанного с переливанием компонентов крови. В этой работе авторы привели некоторые статистические данные, согласно которым частота развития острого посттрансфузионного повреждения легких составила 1 случай на 5000 единиц перелитых компонентов крови [13].

По мере развития представлений о механизмах патогенеза острого посттрансфузионного повреждения легких претерпевали изменения и термины, обозначающие этот синдром: «Некардиогенный отек легких», «Легочная реакция гиперчувствительности», «Аллергический отек легких», «Легочная реакция лейкоагглютинации» [2, 14–16]. Вскоре после исследований Popovsky M. A. был принят международный термин: «Transfusion-Related Acute Lung Injury» (TRALI) — острое посттрансфузионное повреждение легких [5, 16].

Согласно классическому определению Popovsky M. A. (1983 г.), острое посттрансфузионное повреждение легких представляет собой некардиогенный отёк лёгких, в основе которого лежит повышение проницаемости эндотелия легочных капилляров, развившееся вследствие переливания крови и её компонентов.

На сегодняшний день доказано, что TRALI является серьезным, угрожающим жизни осложнением, которое проявляется нарушением газообмена, иногда с тяжелой гипоксемией и некардиогенным отеком легких во время или после переливания препаратов крови. Однако, несмотря на большое количество накопленных данных, касающихся проблемы развития TRALI, многие клиницисты по-прежнему не связывают случаи развития острого тяжелого повреждения легких с переливанием компонентов крови.

Многочисленные исследования, выполненные в разные годы, показывают, что причиной развития TRALI могут быть:

- Цельная кровь;
- СЗП;
- Эритроцитарная масса;
- Тромбоцитарная масса;
- Криопреципитат;
- Иммуноглобулины (описаны единичные случаи).

Эпидемиология

В 50-х годах прошлого столетия появились первые сведения о том, что вследствие своих уникальных анатомо-физиологических свойств легкие могут быть органом-мишенью при развитии посттрансфузионных осложнений. На основании анализа публикаций клинических случаев развития острого посттрансфузионного повреждения легких, можно заключить, что наиболее часто TRALI развивается в операционных и в отделениях интенсивной терапии. Подробное исследование Popovsky M. A., Mooge S. B. показало, что в 36-и зарегистрированных случаях TRALI, 31 развился у больных, остро нуждавшихся в переливании крови, из них в 24-х случаях — во время хирургических вмешательств, в 7-и случаях — из-за послеоперационных кровотечений, и только в 5-и случаях TRALI развилось при «плановом» переливании препаратов крови больным с хронической анемией [13].

Увеличение интереса к данному синдрому в последние годы объясняется, главным образом, анализом результатов учета посттрансфузионных осложнений, проводимом Национальной системой (Haemovigilance systems), которая начала работать в Северной Америке и Европе в конце 1990-х годов. В настоящее время в Соединенных Штатах и Великобритании TRALI считается самым частым осложнением, связанным с переливанием компонентов крови [6, 7, 17].

В последние десятилетия практически все европейские страны собирают и анализируют данные, связанные с посттрансфузионными осложнениями, но, как правило, это касается осложнений, связанных с нарушением методики и техники процедуры гемотрансфузии, включая несовместимость по АВО и резус-принадлежности, и развитию инфекционных осложнений. В последнее десятилетие в ежегодных отчетах в различных странах с определенной периодичностью стали появляться данные об иммунных реакциях, связанных с трансфузией, и развитии тяжелых посттрансфузионных осложнений, в том числе и таких, как TRALI [18, 19, 20].

Ниже приведены некоторые из отчетов ряда европейских стран о регистрации случаев развития TRALI за период с 1998 по 2004 год.

В Норвегии к 2004 году был зарегистрирован 241 случай посттрансфузионных осложнений, из которых 13 определены как иммунные, а за период с 2004 по 2005 Национальная система учета посттрансфузионных осложнений Норвегии TROLL сообщила о двух случаях развития TRALI после трансфузии эритроцитарной массы, в которой обнаружили антилейкоцитарные антитела HLA [19].

В Дании за период с 1999 по 2003 год было выявлено 105 случаев посттрансфузионных осложнений, из них 45 случаев были идентифицированы, как иммунологические реакции, в 9-и из них развилось TRALI, а в 2-х случаях из 9-и было также выявлено наличие антител HLA [19].

К 2004 году в Швеции насчитывалось 60 сообщений о серьезных осложнениях, связанных с переливанием препаратов крови, среди которых 36 — иммунологические реакции. В этом же году были опубликованы данные об 11-и случаях развития TRALI, в 5-и из них причиной явилась трансфузия свежесзамороженной плазмы, в 3-х случаях — тромбоконцентрат, и 3 случая развития TRALI после совместного применения различных компонентов крови [19].

В сообщениях SHOT (Haemovigilance system in the UK) в Великобритании к 2004 году был зафиксирован 541 случай развития тяжелых посттрансфузионных осложнений, из них 100 иммунных, среди которых в 23-х случаях нельзя было исключить развитие TRALI, а в 13-и случаях характерной особенностью было наличие антилейкоцитарных антител в 6-и дозах свежесзамороженной плазмы, в 4-х дозах тромбоконцентрата, в 2-х дозах эритроцитарной массы. Во всех случаях донорами были женщины [19].

По данным различных авторов, частота развития TRALI в среднем составляет 1 случай на 1323 введенные дозы различных препаратов крови; 1 случай на 4410 введенных доз эритроцитарной массы (Silliman C. C. 2003) [21]; 1 случай на 7900 введенных доз СЗП (Wallis S., 2003); 1 случай на 200 введенных доз СЗП от доноров женщин, имевших более 2-х беременностей (Palfi D., 2001); 1 случай на 3 введенные дозы СЗП от доноров, препараты крови которых ранее стали причинами развития TRALI (Корко Р. М., 2002) [22]; 1 случай на 317 введенных доз тромбоцитарной массы (Clarke S., 1994).

По мнению P. Toy et al. (2005) в Северной Америке синдром TRALI является ведущей причиной смерти, связанной с трансфузией компонентов крови.

В настоящее время в России отсутствуют четкие и систематизированные данные по частоте и причине раз-

вития посттрансфузионных осложнений, в том числе и по случаям развития острого посттрансфузионного повреждения легких.

Патогенез

В соответствии с современными представлениями об этиологии и патогенезе развития острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома, острое посттрансфузионное повреждение легких тяжелой степени можно трактовать, как внелегочный (вторичный) — классический острый респираторный дистресс-синдром, развившийся в результате применения препаратов крови.

Взаимодействие систем антиген-антитело препаратов крови донора и крови реципиента запускает медиаторы, который реализуется через сложные иммуннокомпетентные механизмы. Это ведет к нарушению баланса между про- и противовоспалительной системами реципиента, в результате чего повреждается сосудистый эндотелий с манифестацией синдрома «капиллярной утечки», накоплением внесосудистой жидкости и развитием неспецифической воспалительной реакции в легких. Таким образом, легкие реципиента становятся органом-мишенью и развивается повреждение первоначально интактных легких.

На сегодняшний день исследователи выделяют два основных механизма патогенеза развития TRALI: иммунный и не иммунный:

- иммунное TRALI — развитие лейкоагглютинации при переливании компонентов крови, содержащих антитела против лейкоцитов реципиента;
- не иммунное TRALI — патологические эффекты липидов, которые накапливаются в компонентах крови при их хранении.

TRALI иммунного генеза

Авторы первых исследований TRALI считали, что в основе патогенеза развития острого повреждения легких лежит иммунная реакция с участием компонентов системы гистосовместимости, приравнивая, таким образом, гемотрансфузию к операции трансплантации ткани.

Изначально предполагалось, что TRALI развивается при переливании любого компонента крови, содержащего более 60 мл плазмы [19]. В 2003 году Silliman C. S. et al. показали, что нарушения функции легких могут вызвать меньшие объемы плазмы и других компонентов донорской крови [21]. В этом исследовании причиной развития TRALI в 72-х случаях стало переливание тромбоцитов, заготовленных из цельной крови, в 15-и случаях — переливание эритроцитарной массы, в 2-х случаях — переливание тромбомассы, полученной методом тромбоцитозереза, и в 1-м случае TRALI развилось после переливания СЗП.

В большинстве случаев в плазме доноров, трансфузия которой вызвала развитие TRALI, были обнаружены антилейкоцитарные или HLA-специфические антитела [23]. В 1985 году в исследовании, выполненном Popovsky M. A. и Moore S. B. в 89% из 36 случаев развития TRALI были обнаружены эти антитела [17].

Таким образом, в большинстве случаев развития TRALI в компонентах крови обнаруживается HLA специфические антитела донора, и анализ многих случаев

развития TRALI показал наличие в крови доноров антител к лейкоцитам. *In vivo* были получены антитела от этих доноров.

Существуют другие доказательства иммунного генеза развития TRALI — при переливании несовместимых лейкоцитов пациентам с антителами к лейкоцитам. Описан случай развития TRALI у пациента с антителами HLA-A2, который получил две единицы гранулоцитов HLA-A2-positiv. В ряде экспериментов была показана патологическая секвестрация гранулоцитов, помеченных радиометкой.

Экспериментально были уточнены некоторые детали механизмов патогенеза, подтверждающие иммунную теорию развития TRALI. Так, в экспериментах с изолированными легкими кролика, было продемонстрировано развитие повреждения сосудов и отека легких при введении антител HNA-3a. При наличии гранулоцитов HNA-3a-positive и комплемента тяжелый отек легких обычно развивался через 3–6 часов после гемотрансфузии. С другой стороны — не было получено никаких подобных эффектов при отсутствии антител HNA-3a, нейтрофилов HNA-3a-positive или комплемента. Результаты этих и ряда других исследований позволили сделать заключение, что лейкоагглютинирующие антитела и/или активация комплемента являются ключевыми механизмами патогенеза развития иммунного TRALI.

В ряде работ была доказана четкая связь развития посттрансфузионных осложнений с переливанием компонентов крови от рожавших женщин, и частота этих случаев напрямую зависит от количества родов и сроков с момента последних родов. Обнаружено, что у 18% рожавших женщин имеются антитела к HLA [20], и у 26% женщин, имевших 3 и более беременностей [24]. В 1980-х годах появились сообщения о развитии TRALI при переливании компонентов крови от матери ребенку [25, 26].

Было показано, что при развитии TRALI большее значение имеет наличие в донорской крови антител к нейтрофилам, а не к HLA. В донорских компонентах крови, которые вызвали TRALI, были обнаружены антитела специфичные к нейтрофилам (antra-NA2, -5b, -NBI, -NB2) [18]. В 2000 году Popovsky M. A. опубликовал данные о том, что антитела к нейтрофилам встречаются чаще (41%), чем к HLA (28%) [27]. Описаны случаи TRALI, развившиеся в результате взаимодействия антител реципиента с лейкоцитами донора и взаимодействие антител и лейкоцитов от разных доноров при массивных гемотрансфузиях [28, 29].

В настоящее время имеется минимум три обстоятельства, подтверждающих иммунную теорию развития TRALI:

- доказана четкая связь развития посттрансфузионных осложнений с переливанием компонентов крови от рожавших женщин, и частота случаев TRALI напрямую зависит от количества родов и сроков с момента последних родов;
- у животных после гемотрансфузий доказано развитие синдрома «капиллярной утечки» и развития отека легких, которые зависят от наличия донорского антитела и соответствующего ему антигена лейкоцитов реципиента;
- в клинической практике при развитии тяжелого TRALI в плазме доноров были обнаружены антитела к лейкоцитам.

TRALI не иммунного генеза

Не иммунная гипотеза развития TRALI предполагает, что в основе патогенеза развития посттрансфузионного острого повреждения легких лежат два независимых фактора без вовлечения антител.

- Первый фактор связан с основными клиническими состояниями пациентов, которые подвергаются гемотрансфузиям, такими, как кровопотеря, политравма, сепсис и другие, на фоне которых изменяется реактивность гранулоцитов и/или эндотелия.

- Второй фактор — непосредственно само переливание компонентов консервированной крови, содержащих липиды и/или цитокины, которые и приводят к активации гранулоцитов.

Предрасполагающие клинические состояния:

- Сепсис;
- Политравма;
- Кровопотеря;
- Обширные хирургические вмешательства;
- Массивные трансфузии;
- Лейкозы;
- Химиотерапия;
- Сердечно-сосудистая патология и др.

Действительно, при хранении в заготовленной эритроцитарной массе происходит накопление продуктов распада клеточных мембран, содержащих биологически активные липиды, которые, в свою очередь, могут способствовать активации нейтрофилов с последующей продукцией медиаторов воспаления.

В 1976 году Wolf C. F. et al. отметили, что более, чем в 10% случаях развития TRALI ни у донора, ни у реципиента не было выявлено антилейкоцитарных антител [11]. В 1996 году были описаны биологически активные липиды, накапливающиеся в препаратах крови при их длительном хранении. Было доказано, что липофосфатидилохолины, входящие в состав липидов, могут активировать нейтрофилы с последующим развитием TRALI [30].

Результаты исследования, выполненного Silliman C. C. et al., позволили предположить, что липидный медиатор, похожий на фактор активации тромбоцитов (ФАТ), накапливается при хранении клеточных компонентов крови, и трансфузия содержащих его компонентов может вызвать усиленный ответ нейтрофилов реципиента [31].

В 2006 году Khan S. Y., Kelher M. R. предположили, что в процессе развития TRALI участвуют лейкоциты, эндотелиальные клетки, а также липидные и белковые медиаторы [32]. Антитела к HLA и гранулоцитам могут активировать лейкоциты или эндотелиальные клетки. Эндотелий легких может быть также прямой мишенью донорских антител к HLA.

Активированные лейкоциты, в том числе и нейтрофилы, образуют медиаторы воспаления, увеличивающие проницаемость сосудов [33]. Помимо активации нейтрофилов, ФАТ действует и на эндотелиальные клетки, что приводит к повреждению межклеточных связей и увеличивает проницаемость сосудов [21].

Известно, что активированные нейтрофилы и лейкоциты являются источником цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8). Silliman C. C. et al. также показал, что у пациентов, перенесших TRALI, было достоверное увеличение уровня IL-6 и ряда липидных медиаторов [21].

В 2003 году были описаны механизмы развития TRALI, при которых донорские антитела могут непо-

средственно взаимодействовать с эндотелием легочных капилляров и моноцитами реципиентов [34].

Исследования Silliman C. C. et al. показали, что в образцах крови, взятых у больных с манифестацией TRALI, содержание липидов, активирующих нейтрофилы, было повышено [7]. В ряде других исследований, включавших в общей сложности 51 больного с TRALI, антитела были обнаружены только в 3,6% случаев.

В патогенезе развития TRALI важное значение имеют нейтрофилы. В норме у человека до 1/3 пула нейтрофилов находится в малом круге кровообращения. Время прохода гранулоцитов через малый круг кровообращения определяется способностью этих клеток к деформации, так как средний размер гранулоцита равен или даже превышает средний диаметр капилляров легких. У активизированных нейтрофилов нарушается способность к полноценной деформации, в результате чего они задерживаются в микроциркуляторном русле легкого. Данный механизм характерен для иммунного поражения — при образовании лейкоагглютинатов.

Активизированные гранулоциты могут иметь достаточный размер для прохождения по легочным капиллярам, но при этом у них имеет место усиление адгезии с эндотелием капилляров — то есть не иммунный механизм развития острого повреждения легких.

Кроме того, при прекращении движения нейтрофилов по капиллярам легких, они могут активизировать свой «бактерицидный потенциал», что так же ведет к повреждению эндотелия легочных капилляров, развитию синдрома «капиллярной утечки» и острому повреждению легких.

Клиническая картина

TRALI, как правило, развивается в течение 6 часов после переливания препаратов крови, однако первые симптомы могут проявиться уже во время трансфузии, или в течение первых минут и часов после гемотрансфузии.

Манифестация TRALI представляет собой классическую картину ОДН паренхиматозного типа: одышка, тахипноэ, диспноэ, торакоабдоминальный асинхронизм, кашель, иногда с пенистой мокротой, акроцианоз, гипоксемия, гиперкапния, лихорадка, гипер- или гипотензия, нарушения сознания с различной степенью выраженности, сочетания и доминирования перечисленных признаков [14, 16, 22, 36].

Рентгенологически TRALI проявляется двусторонними диффузными инфильтратами с признаками отека легких. Рентгенологическая картина может прогрессировать, вплоть до тотального затемнения легких. При развитии TRALI рентгенологическая картина зачастую более выражена, чем клинические проявления.

При своевременной и адекватной терапии TRALI в среднем в течение 72 часов отмечается положительная динамика рентгенологических изменений легких, в отличие от ОПЛ и ОРДС.

Приблизительно 70% больных с TRALI нуждаются в различных видах респираторной поддержки.

Гистологические изменения в легких больных, умерших в результате развития TRALI, аналогичны гистологической картине легких у больных на ранних стадиях ОРДС: интерстициальный и интраальвеолярный отек, расширение капилляров, выраженная транссудация гранулоцитов в интерстиций и альвеолы.

Основные клинические проявления TRALI:

- Острое начало (могут развиваться как непосредственно во время трансфузии, так и спустя несколько часов);
- Одышка;
- Кашель;
- Озноб;
- Интерстициальный, альвеолярный отёк лёгких;
- Лихорадка;
- Артериальная гипертензия, на поздних стадиях — гипотензия.

Основные клинико-инструментальные критерии постановки диагноза TRALI:

1. Симптомокомплекс ОДН;
2. Острое начало;
3. Нарушения газообмена в легких — в основном гипоксемия:
 - $PaO_2/FiO_2 < 300$;
 - $SpO_2 < 90\%$ при дыхании атмосферным воздухом;
 - рост фракции внутрилегочного венозного при смешивания;
 - рост $PaCO_2$;
4. Снижение торакоабдоминальной податливости;
5. Повышение внесосудистой жидкости в легких;
6. Двусторонние инфильтраты на фронтальной рентгенограмме грудной клетки;
7. Отсутствие признаков острой левожелудочковой недостаточности (ДЗЛК < 16 мм рт. ст.);
8. Отсутствие признаков ОДН и ОПЛ до гемотрансфузии;
9. Развитие клинической картины в первые 6 часов после гемотрансфузии;
10. Отсутствие взаимосвязи с другими факторами риска развития ОПЛ.

По мнению многих исследователей, распространённость классического TRALI с развёрнутой клинической картиной не велика. В большинстве случаев TRALI протекает в abortивной форме с субклиническими проявлениями, а наиболее чувствительным и специфическим признаком является снижение PaO_2/FiO_2 .

При оценке клинической картины TRALI принципиальным моментом является проведение дифференциального диагноза между синдромом TRALI и кардиогенным отеком легких, особенно у пожилых пациентов.

Так как развитие TRALI обусловлено отеком легких в результате капиллярной несостоятельности, то его лечение должно отличаться от лечения кардиального отека легких.

В дифференциальной диагностике могут помочь такие инструментальные методы исследования, как электрокардиограмма, эхокардиография, измерение давления заклинивания в легочной артерии. В отличие от кардиального отека легких у больных с TRALI, как правило, отмечается гиповолемия в результате значимой потери циркулирующей плазмы через поврежденные капилляры. В аспирате из трахеобронхиального дерева, как и при ОРДС, из-за несостоятельности эндотелия легочных сосудов обнаруживается высокое содержание белка, близкое к его содержанию в сыворотке, что убедительно свидетельствует об экстракардиальной причине развития ОДН.

При проведении дифференциального диагноза в пользу TRALI могут свидетельствовать следующие факты:

- Отсутствие улучшения состояния после прекращения инфузии и введения диуретиков;
- Отсутствие признаков гидростатического отека легких:
 - АДср. < 110 мм рт. ст.;
 - ЦВД < 160 мм вод. ст. (не всегда);
 - Отсутствие признаков острой сердечной недостаточности:
 - Систолическая фракция изгнания $> 45\%$;
 - ДЗЛК < 18 мм рт. ст.;
 - Отношение содержания белка в альвеолярной жидкости к содержанию белка в плазме $> 0,65$;
 - Концентрация В-натрийуретического пептида в плазме менее 250 нг/мл, или отношение концентрации В-натрийуретического пептида в плазме перед и после трансфузии $< 1,5$.

Обе клинические ситуации являются urgentными и жизнеугрожающими, поэтому любой тест, используемый для установления диагноза, должен быть доступен в кратчайшие сроки.

Принципиальными моментами при диагностике TRALI являются:

- развитие клиники ОДН, симптомокомплекса ОПЛ в течение нескольких часов после гемотрансфузии \Rightarrow
- подозрение на развитие TRALI \Rightarrow
- исключение гиперволемии и кардиогенного отека легких \Rightarrow
- дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования.

Профилактика

Как правило, любое посттрансфузионное осложнение связано с несоблюдением проведения протокола переливания компонентов крови, а так же технологии заготовки и хранения препаратов крови. Соблюдение протоколов, технических рекомендаций неизбежно снижает частоту возникновения посттрансфузионных осложнений и соответственно TRALI.

Принимая решение о переливании препаратов крови, клиницист должен анализировать показания и противопоказания, взвешивать положительные и отрицательные эффекты применения компонентов крови, прогнозировать все возможные варианты осложнений гемотрансфузий, в том числе и развитие TRALI.

Следует учитывать результаты исследований, убедительно показавших, что риск развития TRALI при трансфузии плазмы от рожавших женщин-доноров выше, чем от не рожавших женщин, а также, тот факт, что у женщин, рожавших несколько раз, антитела к HLA выявляются чаще. Известно, что лейкоагглютинины обнаруживаются у 18% рожавших женщин и у 50% из них антитела сохраняются через три года после последних родов [37]. Следует учитывать возможные риски развития TRALI при переливании компонентов крови от матери ребенку в результате сенсибилизации и выработки антител матери против антигенов лейкоцитов ребенка во время беременности [6, 38]. Важным фактором риска развития TRALI является продолжительность хранения препаратов крови. Исследование Zallen G. et al. (1999) показали, что у пациентов с политравмой и кровопотерей при исходно сходных тяжести состояния и количества перелитой эритроцитарной массы в течение первых 6 часов интенсивной терапии, частота развития ОРДС и

ПОН были достоверно выше у больных, получивших эритроцитарную массу с большим сроком хранения (31 и 25 суток хранения, соответственно).

При проведении гемотрансфузий следует учитывать, что у любого донора, который ранее был реципиентом, после предшествующих гемотрансфузий могли появиться антитела к антигенам препаратов крови его донора.

Учитывая вышесказанное можно заключить, что принципиальными способами профилактики развития посттрансфузионных осложнений и TRALI является исключение из доноров тех лиц, трансфузия компонентов крови которых стала когда то причиной развития TRALI. Женщин, имеющих несколько беременностей, необходимо обследовать на наличие антител к HLA, либо исключать их из рядов доноров. Перспективным и патогенетически обоснованным является использование лейкоцитарных фильтров, предотвращающих HLA аллоиммунизацию. Для профилактики развития TRALI иммунного генеза целесообразно использовать отмытые эритроциты. При переливании препаратов крови необходимо применять специальные лейкоцитарные фильтры.

Таким образом, основными принципами профилактики развития TRALI являются:

- Ограничение показаний к назначению трансфузии препаратов крови;
- Исключение из числа доноров лиц, трансфузия компонентов крови которых послужила причиной TRALI;
- Заготовка СЗП только от доноров-мужчин;
- Использование методов лейкоредукции;
- Применение лейкофильтров;
- Трансфузия отмытых эритроцитов, заготовленных по индивидуальному подбору.

По различным данным, в России частота применения лейкофильтров, к сожалению, не превышает 10–17%.

Лечение

Для лечения легкой формы TRALI, как правило, достаточным является использование кислородотерапии и симптоматического лечения.

В более тяжелых случаях целесообразно применять неинвазивные вспомогательные режимы вентиляции легких с постоянным положительным давлением и инспираторной поддержкой давлением.

Неотъемлемой частью синдрома TRALI является гиповолемия, поэтому назначение мочегонных средств, как это делается при кардиогенном отеке легких, противопоказано. Следует четко представлять, что при развитии ОПЛ и ОРДС вообще, и TRALI в частности, обоснованное назначение мочегонных препаратов только на основании рентгенографической картины, без объективного контроля состояния кардиогемодинамики и водных секторов организма, может привести к дальнейшему снижению ОЦК, венозного возврата, МОК, транспорта кислорода, снижению артериального давления, нарушению регионарной микроциркуляции, еще большему росту вентиляционно-перфузионных нарушений в легких. В этой ситуации восстановление ОЦК и нормальной перфузии улучшает функцию легких и состояние больного.

При развитии TRALI для решения диагностических проблем необходимо измерение ЦВД, давления за-

клинивания в легочных капиллярах. В наиболее тяжелых случаях инфузионную терапию необходимо проводить в условиях инвазивного или неинвазивного мониторинга кардиогемодинамики.

В настоящее время нет однозначного мнения об эффективности применения кортикостероидов при развитии TRALI. Так как TRALI обусловлено иммунной активацией лейкоцитов, то можно предполагать, что назначение кортикостероидов приведет к уменьшению степени повреждения легких. Нет данных относительно эффективности их применения с целью профилактики развития TRALI перед гемотрансфузией. Остается спорным вопрос об эффективности кортикостероидов при TRALI в случаях выявления в плазме IgG и прогессировании ОПЛ.

По данным Yilmaz M. et al. (2006), использование протокола ограничительной стратегии применения препаратов крови в сочетании со своевременной начатой респираторной поддержкой, проводимой в соответствии с принципами «безопасной ИВЛ», позволяет снизить частоту развития ОПЛ и ОРДС с 28 до 10%, сократить время пребывания в ОРИТ с 10-и до 7-и суток, летальность с 33 до 17%. Эти данные коррелируют с результатами исследования Sperry J. et al. (2006), показавшими лучший исход лечения больных при использовании ограничительной стратегии назначения трансфузии эритроцитарной массы (при гемоглобине < 70 г/л), по сравнению с либеральной стратегией (при гемоглобине < 100 г/л).

Основные принципы лечения синдрома TRALI:

- Адекватная профилактика развития TRALI;
- Своевременная диагностика;
- Адекватная респираторная поддержка — неинвазивная вентиляция легких, принципы «безопасной ИВЛ»;
- Использование комплексного мониторинга кардиогемодинамики и состояния водных секторов:
- Контролируемая инфузионная терапия;
- Исключение применения диуретиков при доказанном TRALI;
- Использование современных коллоидных препаратов.

На сегодняшний день отсутствуют терапевтические способы селективного влияния на различные звенья воспалительного ответа, запускаемого при манифестации TRALI. Так же нет способов влияния на эндотелиальную недостаточность, лежащую в основе синдрома «капиллярной утечки». Учитывая вышесказанное, можно заключить, что терапия TRALI является симптоматической и направлена на протезирование функции внешнего дыхания, гемодинамики, коррекции водно-секторальных нарушений, поддержание гомеостаза и профилактику возможных осложнений.

Заключение

TRALI представляет собой одно из наиболее опасных и жизнеугрожающих осложнений гемотрансфузий. Истинная распространенность TRALI в России не известна. Необходима разработка четких рекомендаций по диагностике TRALI. Целесообразно продолжение мультицентровых исследований по изучению отрицательных эффектов трансфузии различных компонентов крови на органы и системы реципиента, в том числе и на функцию лёгких.

Для снижения частоты развития посттрансфузионных осложнений и TRALI необходимо соблюдение современных рекомендаций по использованию препаратов

Литература

1. *Barnard R. D.* Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N. Y. State J. Med.* 1951; 51 (20): 2399–2340.
2. *Аграненко В. А., Скачилова Н. Н.* Гемотрансфузионные реакции и осложнения. М.: Медицина; 1986.
3. *Афонин Н. И.* Клинические и иммунологические аспекты профилактики гемотрансфузионных осложнений. *Вестн. службы крови России* 2006; 1: 11–13.
4. *Захаров В. В., Афонин Н. И.* Безопасность гемотрансфузионной терапии. *Вестн. службы крови России* 2006; 3: 6–11.
5. *Колосков А. В.* Иммуные негемолитические реакции и осложнения гемотрансфузий. *Гематология и трансфузиология* 2004; 49 (3): 35–42.
6. *Looney M. R., Gropper M. A., Matthay M. A.* Transfusion-related acute lung injury. *Review Chest* 2004; 126: 249–258.
7. *Silliman C. C., Ambruso D. R., Boshkov L. K.* Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105 (6): 2266–2273.
8. *Brittingham T. E.* Immunologic studies on leukocytes. *Vox. Sang.* 1957; 2 (4): 242–248.
9. *Philippis E., Fleischner F. G.* Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without overloading the circulation. *Dis. Chest* 1966; 50 (6): 619–623.
10. *Thompson J. S., Severson C. D., Parmely M. J. et al.* Pulmonary «hypersensitivity» reactions induced by transfusion of non-HL-A leukoagglutinins. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284 (20): 1120–1125.
11. *Wolf C. F., Canale V. C.* Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HL-A incompatible blood transfusion: report of a case and review of the literature. *Transfusion* 1976; 16: 135.
12. *Popovsky M. A., Abel M. P., Moore S. B.* Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 185–189.
13. *Popovsky M. A., Moore S. B.* Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573–577.
14. *Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Игнатенко О. В. и др.* Острое повреждение легких вследствие трансфузии препаратов крови. *Вестн. службы крови России* 2007; 2: 38–42.
15. *Донсков С. И., Башлай А. Г., Судейкина Н. Н., Зингерман Б. В.* Современный взгляд на концепцию совместимой крови. *Вестн. службы крови России* 2004; 1: 15–20.
16. *Клюжев В. М., Афонин А. Н.* Посттрансфузионное острое легочное повреждение. *Вестн. службы крови России* 2006; 4: 15–19.
17. *Popovsky M. A., Moore S. B.* Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573–577.
18. *Holness L., Knippen M., Simmons L., Lachenbruch P.* (2004) Fatalities caused by TRALI. *Transfus. Med. Rev.* 2004; 18: 184–188.
19. *Flesland O.* A comparison of complication rates on published haemovigilance data. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 17–21
20. *Popovsky M. A., Chaplin H. C. Jr., Moore S. B.* Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992; 32: 589–592.
21. *Silliman C. C., Boshkov L. K., Mehdizadehkashi Z. et al.* Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101 (2): 454–462.
22. *Kopko P. M., Marshall C. S., MacKenzie M. R. et al.* Transfusion related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002; 287: 1968–1971.
23. *Holness L., Callaghan E., Knippen M. et al.* Transfusion related acute lung injury: an update. *Transfusion* 2001; 41.
24. *Densmore T. L., Goodnough L.T., Ali S. et al.* Prevalence of HLA sensitization in female aphaeresis donors. *Transfusion* 1999; 39: 103–106.
25. *Campbell D. A. Jr., Swartz R. D., Waskerwitz J. A. et al.* Leukagglutination with in terstitial pulmonary edema. A complication of donor-specific transfusion. *Transplantation* 1982; 34: 300–301.
26. *Goeken N. E., Schulak J. A., Nghiem D. D. et al.* Transfusion reactions in donor specific blood transfusion patients resulting from transfused maternal antibody. *Transplantation* 1984; 38: 306–307.
27. *Popovsky M. A. et al.* Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical & laboratory features and morbidity. *Immunohematology* 2000; 16: 157–159.
28. *Eastlund D. T., McGrath P. C., Burkart P.* Plate let transfusion reaction associated with interdonor HLA in compatibility. *Vox. Sang.* 1988; 55: 157–160.
29. *Virchis A. E., Patell R. K., Contreras M. et al.* Acute noncardiogenic lung oedema after platelet transfusion. *BMJ* 1997; 314: 880–882.
30. *Silliman C. C., Dickey W. O., Paterson A. J. et al.* Analysis of the priming activity of lipids generated during routine storage of platelet concentrates. *Transfusion* 1996; 36: 133–139.
31. *Silliman C. C., Thurman Y.W., Ambruso D.R. et al.* Stored blood components contain agents that prime the neutrophil NAPDH oxidase through the platelet-activating-factor receptor. *Vox. Sang.* 1992; 63(2): 133–136.
32. *Khan S. Y., Kelher M. R., Heal J. M. et al.* Soluble CD-40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2006; 108 (7): 2455–2462.
33. *Bussolino F., Yamusso Y., Aglietta M. et al.* Human endothelial cells are targets for platelet-activating factor. I. Platelet-activating factor induces changes in cytoskeleton structures. *J Immunol.* 1987; 139 (7): 2439–2446.
34. *Payne R.* The development and persistence of leukoagglutinins in porous women. *Blood* 1962; 19: 411–424.
35. *Kopko P. M., Paglieroni T. G., Popovsky M. A. et al.* TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003; 43: 177–218.
36. *Popovsky M. A., Haley N. R.* Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, laboratory features and morbidity. *Transfusion* 1999; 39: 97.
37. *Payne R.* The development and persistence of leukoagglutinins in porous women. *Blood* 1962; 19: 411–424.
38. *Campbell D. A. Jr., Swartz R. D., Waskerwitz I. A. et al.* Leukagglutination with in terstitial pulmonary edema. A complication of donor-specific transfusion. *Transplantation* 1982; 34 (5): 300–301.

Поступила 12.02.08