

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ ВСЛЕДСТВИЕ ТРАНСФУЗИИ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ

Б.Р. Гельфанд<sup>1,3</sup>, Д.Н. Проценко<sup>1,2</sup>, О.В. Игнатенко<sup>2</sup>, А.И. Ярошецкий<sup>2</sup>,  
А.В. Бабаянц<sup>2</sup>, Е.В. Белов<sup>1,3</sup>

*Российский государственный медицинский университет*

*Городская клиническая больница №7, г. Москва*

*Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва*

**Введение.** У больных в критических состояниях в рамках интенсивной терапии кровотечений, анемии, коагулопатии применяются препараты крови. Эти средства используются у каждого третьего больного, госпитализированного в отделение интенсивной терапии<sup>1</sup>. Острое повреждение легких вследствие трансфузий (ТОПЛ) (transfusion-related acute lung injury – TRALI) – это осложнение, которое может развиваться в первые 6 часов после переливания препаратов крови.

Впервые это осложнение было описано в 1951 году, когда больной с острой лейкемией скончался вследствие отека легких, развившегося сразу же после гемотрансфузии и связанного с реакцией гиперчувствительности немедленного типа<sup>2</sup>. В 1957 году было опубликован клинический случай, в котором описывались изменения в легких у больного, которому было введено 50 мл цельной крови с высоким титром лейкоагглютиннов<sup>3</sup>. В 1966 году Phillips и Fleischner описали три случая развития отека легких у больных, которым проводили гемотрансфузию<sup>4</sup>. При этом отек легких явился не следствием острой левожелудочковой недостаточности, а проявлением аллергической реакции на гемотрансфузию. В 70-х годах прошлого века была установлена прямая взаимосвязь фатальных изменений в легких реципиентов и несовместимость по человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) донорской крови<sup>5,6</sup>.

В 1985 году Popovsky и Moore в своих исследованиях доказали, что ТОПЛ является наиболее вероятным трансфузионным осложнением, которое часто приводит к смертельному исходу, но при этом не диагностируется<sup>7</sup>. Впервые синдром ТОПЛ, как причина смерти, был зафиксирован в 1992 г., и с тех пор это осложнение считается основной причиной летальности, связанной с применением компонентов донорской крови<sup>8</sup>.

**Эпидемиология ТОПЛ.** Чаще всего приводит к повреждению легких трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП). Но риск развития этого осложнения существует также при трансфузии других компонентов донорской крови (эритроцитарной массы, цельной крови, тромбоцитарной массы, внутривенных иммуноглобулинов, гранулоцитов и криопреципитата). В настоящее время не описано ни одного случая развития ТОПЛ в ответ на переливание препаратов альбумина<sup>9</sup>.

Частота развития ТОПЛ невысока и составляет по данным разных авторов 0,02%–0,09% на дозу трансфузируемого препарата крови<sup>10,11</sup>. В исследовании, проведенном в Канаде в 2002–2003 годах, было продемонстрировано, что ТОПЛ развивается с частотой 1:61006 при трансфузии СЗП, 1:9306 при трансфузии цельной крови, 1:25073 при трансфузии криопреципитата и 1: 58279 при трансфузии эритроцитарной массы<sup>12</sup>.

С 1992 по 2001 год в США зафиксировано 45 случаев летального исхода вследствие ТОПЛ<sup>12</sup>.

Различие в результатах эпидемиологических исследований объясняется отсутствием четких факторов риска и диагностических критериев развития ТОПЛ, а также различным дизайном этих исследований.

**Патогенез.** В основе развития ТОПЛ лежит иммунологический конфликт донор-реципиент, а именно: выработка антител к человеческим лейкоцитарным антигенам (human leucocytes antigen - HLA) или наличие антилейкоцитарных антител в трансфузируемых препаратах крови. Антитела, которые содержатся в плазмасодержащих препаратах крови, взаимодействуют с антигенами нейтрофилов, что приводит к выбросу биологически активных веществ, повреждающих эпителий легочных капилляров с последующим повышением сосудистой проницаемости, развитием капиллярной «утечки» и отека легких. Донорские антитела могут также непосредственно взаимодействовать с легочным эндотелием и моноцитами с прямой активацией этих клеток<sup>13</sup>. Редкими вариантами иммунологической агрессии являются взаимодействие антител реципиента с лейкоцитами донора или антител и лейкоцитов разных доноров при массивных гемотрансфузиях<sup>14,15</sup>. HLA I и II класса являются основными точками приложения трансфузируемых антител.

Эти реакции также могут приводить к выбросу медиаторов воспаления (цитокинов, оксида азота (NO), свободных радикалов, молекул адгезии, эйкозаноидов, протеаз, эндотелина и др.), секвестрации нейтрофилов в легких и образованию микротромбов. При реакции иммунной системы на повреждающий фактор клеточный компонент обусловлен активацией нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и проявляется адгезией, хемотаксисом и хемотаксисом этих клеток.

Гуморальный компонент характеризуется нарушениями, происходящими в плазме крови (активация систем комплемента, коагуляции и фибринолиза, а также кининовой системы), и появлением высвобождающихся из различных клеток провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, которые, наряду с процессом нейтрализации чужеродного агента, могут повреждать собственные ткани и вести к развитию ПОН.

Однако в некоторых случаях развития ТОПЛ ( $\approx 10\%$ ) лейкоцитарные антитела не были выявлены ни у донора, ни у реципиента<sup>6</sup>. Причиной развития ТОПЛ в таких случаях могут служить биологически активные липиды, которые являются продуктом распада клеточных мембран и могут содержаться в препаратах крови с давним сроком заготовки. Лизофосфатидилхолины, которые входят в состав этих липидов, также могут активировать нейтрофилы с развитием последующего каскада патофизиологических изменений в легких<sup>16</sup>.

Таким образом, в настоящее время существует две взаимодополняющие патофизиологические концепции, объясняющие развитие ТОПЛ – это концепция антител и концепция биологически активных липидов.

**Особенности патоморфологии ТОПЛ.** Характерной патоморфологической картиной в легких больных, умерших вследствие ТОПЛ, является выраженный отек со скоплением гранулоцитов как в легочных капиллярах, так и в альвеолах. При этом соотношение гранулоциты/эритроциты в легочных капиллярах может достигать 1:1<sup>17</sup>.

**Определение и клинические проявления.** ТОПЛ – это некардиогенный отек легких, который развивается в первые 6 часов после переливания препаратов крови.

Одышка, кашель, гипертермия, пенная мокрота, тахикардия – наиболее частые симптомы, которые позволяют предположить развитие этого осложнения после гемотрансфузии<sup>18</sup>. Гипотензия также является патогномичным признаком и критерием тяжести ТОПЛ<sup>19</sup>. Однако наиболее значимым фактором в диагностике является временной – мы указывали, что отек легких развивается в первые шесть часов после проведения гемотрансфузии<sup>20</sup>.

В исследовании, проведенном в Mayo Clinic, в течение двух лет было выявлено 36 случаев развития острого повреждения легких, связанных с переливанием препаратов крови<sup>6</sup>. У всех больных были выявлены диффузные инфильтраты на рентгенограмме органов грудной клетки. Однако в отличие от “классического” ОПЛ/ОРДС отмечалась быстрая (< 96 часов) положительная динамика рентгенологической картины вследствие лечения.

Критерии диагностики ТОПЛ во многом идентичны критериям диагностики ОПЛ/ОРДС<sup>21</sup>:

- снижение респираторного индекса ( $PaO_2/FiO_2$ ) менее 300 или снижение  $SpO_2$  менее 90% при  $FiO_2$  0,21;
- наличие двусторонних инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки;
- отсутствие клинических признаков острой левожелудочковой недостаточности (ДЗЛК < 18 мм рт.ст.);
- появление симптомов в первые 6 часов после трансфузии;
- отсутствие ОПЛ до гемотрансфузии;
- отсутствие временной связи с альтернативными причинами развития ОПЛ.

Также предлагается выделять вероятный диагноз ТОПЛ на основании следующих критериев:

- признаки ОПЛ;
- отсутствие ОПЛ до гемотрансфузии;
- появление симптомов в первые 6 часов после трансфузии;
- возможность развития ОПЛ вследствие альтернативных причин.

При качественном анализе соотношения белка в бронхоальвеолярной лаважной жидкости к общему белку плазмы у пациентов с ТОПЛ этот коэффициент составляет  $\geq 0.75$ <sup>22</sup>, что является косвенным подтверждением увеличенной сосудистой проницаемости<sup>23</sup>.

Дифференциальная диагностика ОПЛ и ТОПЛ затруднена из-за низкой специфичности вышеописанных симптомов и наличия других факторов риска развития ОПЛ/ОРДС у тяжелых больных получающих гемотрансфузии.

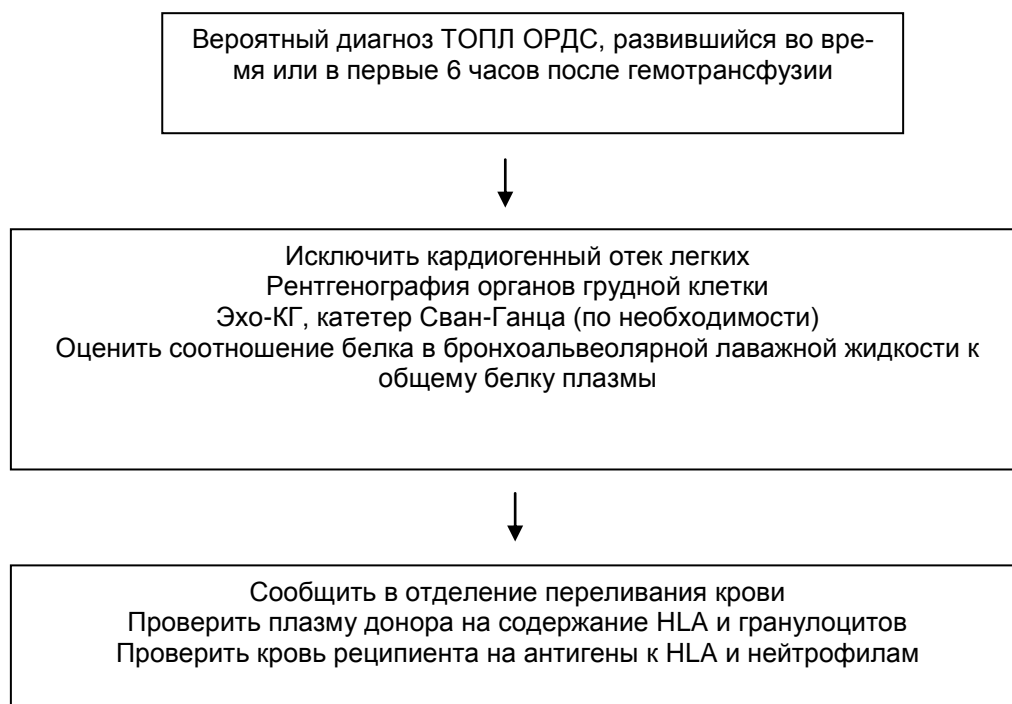
**Профилактика.** Большинство случаев развития ТОПЛ связано с несоблюдением протоколов проведения гемотрансфузии, а также правил заготовки и хранения компонентов крови.

Одним из простых и недорогих методов профилактики этого осложнения является использование “отмытых” эритроцитов.

В 2001 году было выявлено, что в большинстве случаев развития ТОПЛ использовалась плазма, заготовленная от неоднократно рожавших женщин. Дальнейший анализ показал, что в этой популяции доноров отмечается высокая концентрация антилейкоцитарных антител. В настоящее время предлагается ввести анамнестический факт неоднократных родов, как критерий отказа от возможного донорства крови<sup>24</sup>.

Перспективным и патогенетически обоснованным направлением профилактики развития ТОПЛ является использование специальных лейкоцитарных фильтров<sup>25</sup>. Их применение позволяет предотвратить HLA аллоиммунизацию и иммуносупрессию, а также фебрильные негемолитические посттрансфузионные реакции.

### Диагностический алгоритм при развитии ТОПЛ



**Лечение.** Правильный дифференциальный диагноз ТОПЛ является наиболее важным моментом в терапии этого осложнения. В противном случае использование тактики лечения кардиогенного отека легких или гиперволемии может ухудшить исход у больных с ТОПЛ. В исследовании Levy и соавт. эмпирическое назначения фуросемида больным с подтвержденным ТОПЛ приводило к развитию артериальной гипотензии, а проведение инфузионной терапии под контролем ЦВД и ДЗЛК способствовало стабилизации гемодинамики<sup>26</sup>. При установлении диагноза ТОПЛ использование фуросемида противопоказано. В наиболее тяжелых случаях целесообразно проведение инфузионной терапии в условиях мониторинга центральной гемодинамики и респираторная терапия.

В большинстве случаев легкая форма ТОПЛ – это патологический процесс, разрешение которого возможно без проведения специфической терапии, а благоприятный прогноз более вероятен по сравнению с ОПЛ/ОРДС.

Для легкой формы ТОПЛ достаточно кислородотерапии и симптоматического лечения. Для

более тяжелых форм целесообразно использовать неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР, инфузионную терапию по протоколу ранней целенаправленной терапии. Эффективность глюкокортикоидов в лечении этого осложнения на данный момент не доказано и требует дальнейшего изучения.

**Заключение.** ТОПЛ – это осложнение гемотрансфузий, которое в настоящее время часто остается невыявленным. Принципиальными отличиями от ОРДС, развившимся вследствие других причин, являются временной фактор (во время или в первые 6 часов после гемотрансфузии), а также более гладкое течение с возможностью регресса без проведения специфической терапии.

Основными пусковыми факторами ТОПЛ являются переливание антилейкоцитарных антител и биологически активных липидов.

Одним из основных направлений профилактики ТОПЛ является использование антилейкоцитарных фильтров на этапах заготовки или переливания препаратов крови.

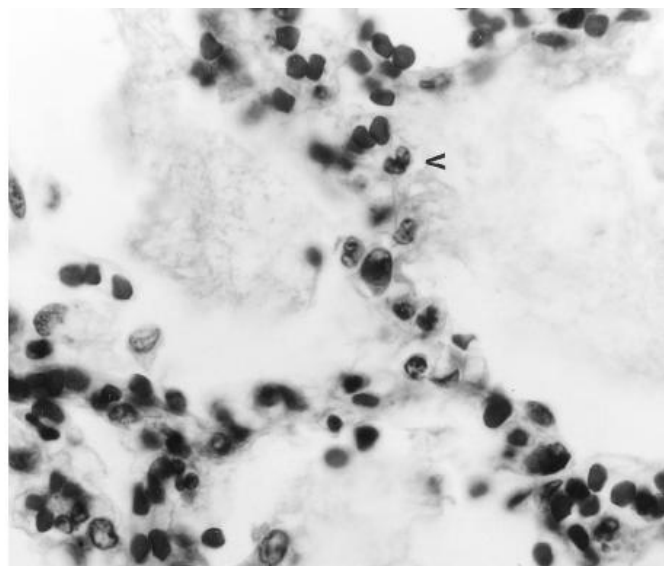


Рисунок 1. Микроскопия легких больного, умершего вследствие ТОПЛ. Отмечается большое скопление гранулоцитов (указан стрелкой) и эритроцитов, как в альвеолах, так и капиллярах. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000

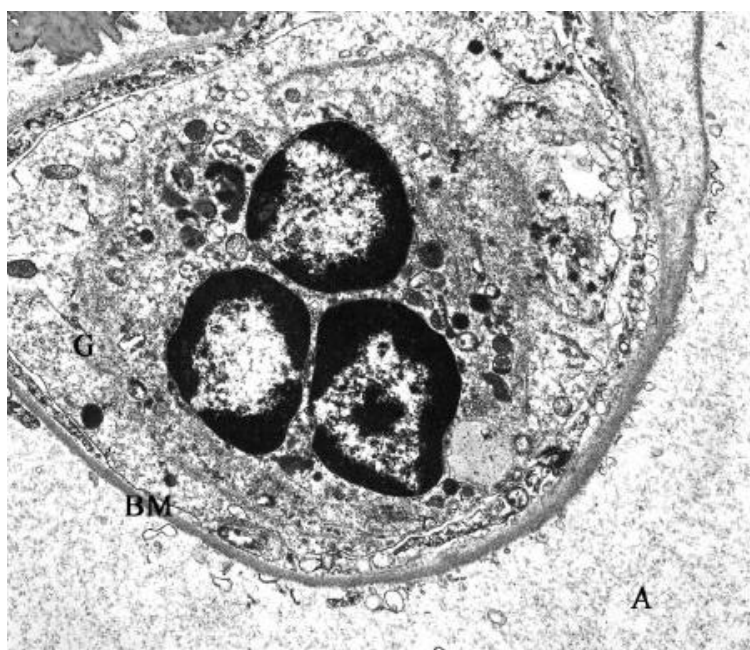


Рисунок 2. Электронная фотография того же больного: базальная мембрана (BM) альвеолы, гранулоцит (G), фиксированный к эндотелию, большое количество белкового экссудата в альвеоле (A) .

**Литература:**

- <sup>1</sup> Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12):1525-6
- <sup>2</sup> Barnard R.D. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med*. 1951 Oct 15;51(20):2399-40
- <sup>3</sup> Brittingham T.E. Immunologic studies on leukocytes. *Vox Sang*. 1957 Sep;2(4):242-248
- <sup>4</sup> Philipps E, Fleischner FG. Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without overloading the circulation. *Dis Chest*. 1966 Dec;50(6):619-623
- <sup>5</sup> Thompson JS, Severson CD, Parmely MJ, Marmorstein BL, Simmons A. Pulmonary "hypersensitivity" reactions induced by transfusion of non-HLA leucoagglutinins. *N Engl J Med*. 1971 May 20;284(20):1120-1125
- <sup>6</sup> Wolf C.F., V. C. Canale V.C. Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HLA incompatible blood transfusion: report of a case and review of the literature. *Transfusion* 1976; 16, 135.
- <sup>7</sup> Popovsky M.A., Moore S.B. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 25: 573-577 (1985)
- <sup>8</sup> Food and Drug Administration. Transfusion Related Acute Lung Injury. <http://www.fda.gov/cber/ltr/trali081301.htm> (10/19/2002)
- <sup>9</sup> Popovsky M.A. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 402-407
- <sup>10</sup> Williamson L. SHOT experience and the UK initiatives on TRALI prevention and their potential impact. In Goldman M, Weibert KE, Arnold DM, Hannon J, Blajchman MA. *Transfus Med Rev* 2005;19
- <sup>11</sup> Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101: 454-62
- <sup>12</sup> Zoon KC. Transfusion-related acute lung injury (letter). Center for Biologics Evaluation and Research, FDA 2001. <http://www.fda.gov/cber/ltr/trali101901.htm>.
- <sup>13</sup> Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003; 43:177-18
- <sup>14</sup> Eastlund DT, McGrath PC, Burkart P. Platelet transfusion reaction associated with interdonor HLA incompatibility. *Vox Sang* 1988; 55:157-160
- <sup>15</sup> Virchis AE, Patell RK, Contreras M, et al. Acute noncardiogenic lung oedema after platelet transfusion. *BMJ* 1997; 314:880-882
- <sup>16</sup> Silliman CC, Dickey WO, Paterson AJ, et al. Analysis of the priming activity of lipids generated during routine storage of platelet concentrates. *Transfusion* 1996; 36:133-139
- <sup>17</sup> Dry SM, Bechard KM, Milford EL, et al. The pathology of transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:216-221
- <sup>18</sup> Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002; 287:1968-1971
- <sup>19</sup> Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, laboratory features and morbidity [abstract]. *Transfusion* 1999; 39:97
- <sup>20</sup> Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101:454-462

- <sup>21</sup> Goldman M, Weibert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. *Proceedings of a Consensus Conference: Towards an understanding of TRALI. Transfusion Medicine Reviews* 2005; 19: 2-32
- <sup>22</sup> Yost CS, Matthay MA, Gropper MA. Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation: a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest* 2001; 119:219– 223
- <sup>23</sup> Matthay MA. Pathophysiology of pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985; 6:301–314
- <sup>24</sup> Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale? *Transfusion* 2001; 41:312–315
- <sup>25</sup> Hebert P.C. et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions *JAMA*, 2003, 289:1941-1949
- <sup>26</sup> Levy GJ, Shabot MM, Hart ME, et al. Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema: report of a case and a warning regarding treatment. *Transfusion* 1986; 26:278–281