

Острое повреждение легких вследствие трансфузий

А.А. Падалко¹, А.А. Жежер², Д.А. Гончаренко¹

¹Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье освещены этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение острого повреждения легких вследствие гемотрансфузий. Приведен клинический случай своевременной диагностики и лечения данного осложнения.

Ключевые слова: синдром острого повреждения легких вследствие трансфузий, отек легких.

Острое повреждение легких вследствие трансфузий (TRALI – Transfusion – related acute lung injury) – патологический синдром, который проявляется остро возникшей гипоксемией в течение 6 ч после трансфузии, с наличием двусторонних легочных инфильтратов и при отсутствии других причин отека легких [5, 8, 31].

Данное осложнение переливания препаратов крови является одной из серьезных проблем трансфузиологии и реаниматологии. Препараты крови используют в лечении каждого третьего пациента, попавшего в отделение интенсивной терапии. Чаще всего к повреждению легких приводит трансфузия свежезамороженной плазмы. Риск развития этого осложнения существует и при трансфузии других компонентов донорской крови (эритроцитарной массы, цельной крови, тромбоцитарной массы, иммуноглобулинов, криопреципитата). Но не описано ни одного случая развития TRALI при переливании альбумина [22].

Частота развития TRALI невысока и составляет, согласно данным разных авторов, – 0,002–0,26% на дозу переливаемого препарата крови [23, 34, 35]. Однако реальная частота этого осложнения, вероятно, выше, поскольку его не всегда диагностируют. Смертность при развитии данного синдрома составляет 5–10% [16, 19, 28, 31]. TRALI-синдром считается одной из основных причин летальности, связанной с переливанием компонентов донорской крови, более частой причиной является только гемотрансфузионный шок и инфекционные осложнения [11, 32].

Впервые это осложнение было описано в 1951 году, когда больной с острой лейкемией умер вследствие отека легких, сразу после гемотрансфузии и отека, связанного с реакцией гиперчувствительности немедленного типа [1, 37]. В 1966 году Phillips и Fleischner описали три случая развития отека легких у больных, которым проводили гемотрансфузию. При этом отек легких являлся не следствием острой левожелудочковой недостаточности, а проявлением аллергической реакции на гемотрансфузию [18]. В 70-х годах прошлого века была установлена прямая взаимосвязь патологических изменений в легких реципиентов и несовместимость по человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) донорской крови [30, 36]. В 1985 году Popovsky и Moore в своих исследованиях доказали, что TRALI является наиболее вероятным трансфузионным осложнением, которое часто приводит к смертельному исходу, но при этом не диагностируется [19]. Впервые синдром TRALI как причина смерти был зафиксирован в 1992 году.

В настоящее время существует две патогенетические теории развития острого повреждения легких вследствие трансфузии: иммунная и неиммунная, которые дополняют друг друга.

1. В основе иммунной теории лежит выработка антител к человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA) или к человеческим нейтрофильным антигенам (HNA), а также наличие антилейкоцитарных антител в трансфузионной среде. Эти антитела взаимодействуют с антигенами нейтрофильных гранулоцитов и активируют их. Активированные нейтрофильные гранулоциты выделяют биологически активные вещества (протеазы, NO, свободные радикалы, цитокины, молекулы адгезии и др.), которые ведут к повреждению эндотелия сосудов, в том числе и легких. Повышается сосудистая проницаемость с развитием феномена «капиллярной утечки» и отека легких [3, 19, 37]. Донорские антитела могут непосредственно взаимодействовать с легочным эндотелием и моноцитами, с прямой активацией этих клеток [9]. Редкими вариантами иммунологической агрессии являются взаимодействие антител реципиента с лейкоцитами донора или антител и лейкоцитов разных доноров при массивных трансфузиях [4, 33]. Необходимо отметить, что антитела к лейкоцитарным антигенам чаще обнаруживались у повторно рожавших женщин [17].

2. Неиммунная теория. Примерно в 10% возникновения TRALI антилейкоцитарные антитела не были обнаружены ни у донора, ни у реципиента [36, 37]. В неиммунную теорию входят два независимых механизма [2, 24–26]:

- активация лейкоцитов пациента, которому проводят трансфузию, при наличии в его организме воспалительного процесса, под действием медиаторов воспаления (сепсис, пневмония, политравма, кровопотеря, обширное оперативное вмешательство) [2, 24–26];

- переливание препаратов крови, содержащих биологически активные липиды, которые могут активировать лейкоциты (с помощью лизофосфатидилхолинов, которые входят в состав этих липидов). Биологически активные липиды являются продуктами распада клеточных мембран и содержатся в препаратах крови с давним сроком заготовки [2, 25–27].

Мы обнаружили TRALI-синдром в ранний послеродовой период у пациентки с массивным (75% объем циркулирующей крови – ОЦК) гипотоническим маточным кровотечением, в связи с чем была осуществлена двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий. Восполняли кровопотерю инфузией кристаллоидных и синтетических коллоидных растворов, а также трансфузией эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, под контролем центрального венозного давления (ЦВД) и почасового диуреза. В связи с выраженной постгеморрагической анемией трансфузию эритроцитарной массы проводили и на вторые сутки послеродового, послеоперационного периода. На протяжении 3 ч после последней гемотрансфузии возникла одышка смешанного характера, возбуждение, малопродуктивный кашель, снижение сатурации, гипотензия, тахикардия и повышение температуры тела до субфебрильных цифр. ЦВД составило 3 см вод. ст. Пациентка была интубирована и переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с нормовентиляционными параметрами, с ПДКВ +8 см вод. ст. Седацию и адаптацию к ИВЛ проводили раствором тиопентала натрия. Была подключена симпатомиметичес-

Дифференциальная диагностика TRALI-синдрома

Диагностический критерий	TRALI-синдром	ОРДСВ (острый респираторный дистресс-синдром взрослых)	Кардиогенный отек легких
Этиологический фактор	Трансфузия препаратов крови (кроме альбумина)	Прямые (легочные) причины: пневмония неаспирационного генеза, аспирационная пневмония, ингаляция токсических веществ, ушиб легкого. Непрямые (внелегочные) причины: сепсис, шок, тяжелые травмы, массивные гемотрансфузии, острые отравления, острый панкреатит, ожоги, ДВС-синдром, искусственное кровообращение.	ИБС, острый инфаркт миокарда, аритмии сердца, артериальная гипертензия (гипертонические кризы), миокардиты, кардиомиопатии, пороки сердца (чаще при митральном стенозе).
Связь с трансфузией препаратов крови	Является основным этиологическим фактором. Обязательное наличие временного фактора (развитие отека легких в первые 6 ч после трансфузии).	Может быть причиной развития ОРДСВ. Временной фактор развития отека легких – не является обязательным (необязательно в первые 6 ч после трансфузии).	Отсутствует
Артериальное давление	Гипотензия (патогномичный симптом)	Гипо-, нормо-, гипертензия, зависит от этиологического фактора	Гипотензия, но есть варианты с гипертензией (артериальная гипертензия)
Респираторный индекс (PaO ₂ /FiO ₂) при дыхании атмосферным воздухом	Ниже 300 мм рт. ст.	Ниже или равно 200 мм рт. ст.	Ниже 300 мм рт. ст.
ЦВД (норма 6–12 см вод. ст.)	Ниже или в пределах нормы	Ниже или в пределах нормы	Выше нормы
Давление заклинивания легочных капилляров	< 18 мм рт. ст.	< 18 мм рт. ст.	> 18 мм рт. ст.
Уровень мозгового натрийуретического пептида в крови	< 100 пг/мл	< 100 пг/мл но может быть и в пределах 100–500 пг/мл (сепсис и др).	> 500 пг/мл
Временной промежуток до развития позитивной динамики	Спустя 48–96 ч после повреждения	Отсутствует	Отсутствует

кая терапия (использовали дофамин). Выполнена рентгенография органов грудной клетки – двусторонние инфильтраты в легких (рис. 1). Проводили антибактериальную, утеротоническую терапию, инфузию гидроксизилкрахмала, глюкозо-калий-магний-инсулиновой смеси (20% глюкоза, 32 ЕД инсулина), глюкокортикоидная терапия (32 мг/сут дексаметазона), антисекреторная (омепразол) и антикоагулянтная терапия. На 2-е сутки подключено энтеральное питание через назогастральный зонд, сбалансированными смесями на фоне стимуляции перистальтики, седацию не проводили. В конце 3-х суток прекращена симпатомиметическая терапия. Больная переведена на вспомогательную вентиляцию в режиме СРАР. В начале 5-х суток – переведена на самостоятельное дыхание и дезинтубирована. Состояние пациентки восстановилось до удовлетворительного, дыхательной недостаточности не отмечалось.

Развитие острой дыхательной недостаточности в послеоперационный период у женщины, перенесшей массивное акушерское кровотечение, геморрагический шок вызвало необходимость проводить дифференциальную диагностику со следующими патологическими состояниями: ОРДСВ и кардиогенным отеком легких (табл. 1). В нашем случае опорными симптомами для установления диагноза были: раннее начало одышки (через 3 ч после гемотрансфузии), гипотензия, не связанная с гиповолемией или со снижением сердечного выброса, ЦВД, близкое к нижней границе нормы, рентгенологический контроль органов грудной клетки на 6-е сутки интенсивной терапии (рис. 2). Для дифференциальной диагностики проводили срав-

нение со снимками пациенток с РДСВ-синдромом и кардиогенным отеком легких (рис. 3, 4, табл. 2).

Дифференциальная диагностика TRALI-синдрома затруднена из-за невысокой специфичности диагностических симптомов. Его основными отличительными критериями являются: связь с трансфузией; временной фактор развития отека легких (в первые 6 ч после трансфузии) и более мягкое течение с развитием позитивной динамики спустя 48–96 ч после повреждения. Рентгенологическая картина отека легких при TRALI и ОРДСВ практически не отличается, но кардинально отличается от кардиогенного отека легких.

Согласно данным литературы, уровень мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptides – BNP) в плазме менее 100 пг/мл – свидетельствует о том, что сердечная недостаточность маловероятна (диагностическая ценность отрицательного результата – >90%), в то время как уровень превышающий 500 пг/мл, свидетельствует о том, что возможно наличие сердечной недостаточности (диагностическая ценность положительного результата – >90%) [29]. У больных с застойной сердечной недостаточностью уровень BNP коррелирует с конечным диастолическим давлением левого желудочка [12, 14, 15] и давлением заклинивания легочной артерии [7].

Основные симптомы, которые позволяют заподозрить TRALI: одышка смешанного характера, кашель, выделение пенистой мокроты, гипертермия, гипотензия, тахикардия, которые возникают на протяжении 6 ч после трансфузии [10]. Гипотензия является одним из патогномичных признаков TRALI

Рентгенография органов грудной клетки

Признак	TRALI	ОРДСВ	Кардиогенный отек легких
Размеры сердечной тени	Нормальные (при отсутствии исходной кардиальной патологии)	Нормальные или увеличены	Увеличены
Размеры сосудистого пучка сердца	Нормальные		Увеличены
Легочной (сосудистый) рисунок	Нормальный	Нормальный или усилен	Усилен
Распределение отека	Неравномерное (очаговое), периферическое, негравитационное		Равномерное, центральное (в прикорневых зонах), гравитационно-зависимое
Линии Kerley	Отсутствуют		Их наличие типично
Плевральный выпот	Отсутствует	Бывает не всегда	Бывает не всегда

(активированные нейтрофильные гранулоциты выделяют биологически активные вещества, одним из которых является NO, который ведет к вазодилатации) [20]. Основное диагностическое значение имеет временной фактор, отек легких развивается в первые 6 ч после трансфузии [5, 8, 28, 31]. Также для TRALI характерна быстрая клиническая и рентгенологическая позитивная динамика (спустя 48–96 ч после повреждения) [16, 19, 28, 31]. Функция легких после перенесенного TRALI восстанавливается без структурных изменений (без возникновения фиброза) [16].

Диагностические критерии TRALI:

- 1) снижение респираторного индекса (PaO_2/FiO_2) – менее 300 мм рт. ст. или снижение сатурации (SpO_2) – менее 90%, при дыхании атмосферным воздухом ($FiO_2=0,21$);
- 2) острое появление симптомов в первые 6 ч после трансфузии;
- 3) наличие двусторонних инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки;
- 4) отсутствие признаков гипертензии в малом круге кровообращения (давление заклинивания легочных капилляров – ДЗЛК < 18 мм рт. ст.);
- 5) отсутствие острого повреждения легких до трансфузии;
- 6) отсутствие временной связи между другими причинами развития острого повреждения легких [5, 31].

Меры профилактики:

1) строгий подход к показаниям для проведения трансфузии препаратов крови, а также – к правилам заготовки и хранения препаратов крови (большинство случаев развития TRALI-синдрома связано с несоблюдением протоколов переливания препаратов крови, а также правил заготовки и хранения компонентов крови);

2) в данное время высказываются предложения, чтобы анамнестические данные о повторных родах ввести как критерий отказа от возможности донорства. В 2001 году было выявлено, что большинство случаев TRALI-синдрома вызвала трансфузия свежзамороженной плазмы, заготовленной от неоднократно рожавших женщин, дальнейшие исследования показали, что в этой категории доноров отмечается высокая концентрация антилейкоцитарных антител;

3) использование отмытых эритроцитов и эритроцитарной массы обедненной лейкоцитами (отдавать предпочтение этим препаратам крови при возникновении показаний к гемотрансфузии);

4) использование препаратов крови с небольшим сроком хранения (эритроцитарная масса – до 10 дней);

5) применение лейкоцитарных фильтров при проведении трансфузий (позволяет предотвратить HLA-сенсбилизацию и негемолитические посттрансфузионные реакции) [6, 17, 21].

Для лечения легкой формы TRALI-синдрома достаточно оксигенотерапии и симптоматического лечения. При лечении тяжелых форм целесообразно использовать ИВЛ с ПДКВ, или вспомогательную в режиме СРАР, инфузионную терапию, под контролем ЦВД и диуреза, а также – симптоматическую терапию. Эффективность глюкокортикоидов в лечении этого осложнения на данный момент не доказана и требует дальнейшего изучения. При установлении диагноза TRALI-синдром, использование фуросемида противопоказано. Назначение фуросемида пациентам с TRALI-синдромом ведет к усугублению артериальной гипотензии, а проведение инфузионной терапии под контролем ЦВД и ДЗЛК способствует стабилизации гемодинамики [13]. При необходимости – используют симпатомиметики.

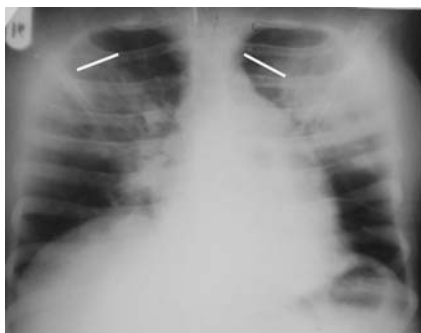


Рис. 1. Рентгенограмма легких – TRALI-синдром, первые сутки.

На снимке – двусторонние легочные инфильтраты указаны стрелками (двусторонний отек легких), линии Керли отсутствуют, не отмечается гравитационная зависимость



Рис. 2. Рентгенограмма легких – TRALI-синдром, шестые сутки.

На снимке отмечается усиление легочного рисунка. Легочные инфильтраты и явления фиброза отсутствуют

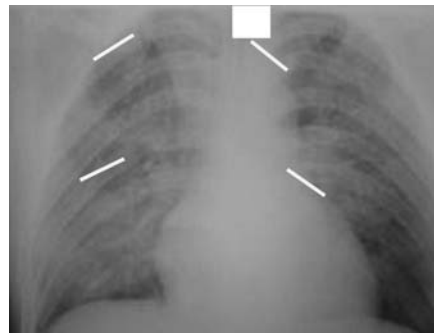


Рис. 3. Рентгенограмма легких – острый респираторный дистресс-синдром взрослых

На снимке – двусторонние диффузные мультифокальные инфильтраты в легких (указаны стрелками)

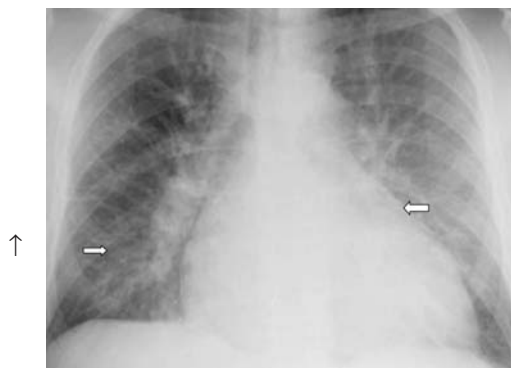


Рис. 4. Рентгенограмма легких – кардиогенный отек легких.

На снимке – усиление легочного рисунка; деформация и расширение корней легких; двусторонние легочные инфильтраты (указаны стрелками), расположены более centrally по сравнению с рис. 1; линии Керли В (черная стрелка)

TRALI-синдром – осложнение гемотрансфузии, которое часто не диагностируется. Принципиальными клиническими отличиями от ОРДСВ является: временной фактор (развитие отека легких в первые 6 ч после трансфузии) и более мягкое течение, с положительной динамикой спустя 48–96 ч после повреждения.

Сведения об авторах

Падалко Андрей Анатольевич – Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (093) 774-07-76. E-mail: and-13@ukr.net

Жежер Андрей Александрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, тел.: (050) 380-31-79. E-mail: zhezh@mail.ru

Гончаренко Дмитрий Александрович – Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (097) 930-00-29. E-mail: dmgonch@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barnard R.D. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions // *N Y State J Med.* – 1951. – № 51 (20). – P. 2399–40
- Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI) // *Br J Haematol.* – 2007. – № 136. – P. 788–99.
- Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies // *Crit Care Med.* – 2006. – № 34. – P. 118–S123.
- Eastlund DT, McGrath PC, Burkart P. Platelet transfusion reaction associated with interdonor HLA incompatibility // *Nox Sang.* – 1988. – № 55. – P. 157–160.
- Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI // *Transfus Med Rev.* – 2005. – № 19. – P. 2–31.
- Hebert P.C. et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions // *JAMA.* – 2003. – № 289. – P. 1941–1949.
- Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // *J Card Fail.* – 2001. – № 7. – P. 21–9.
- Kleinman S. A perspective on transfusion-related acute lung injury two years after the Canadian Consensus Conference // *Transfusion.* – 2006. – № 46. – P. 1465–8.
- Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs // *Transfusion.* – 2003. – № 43. – P. 177–18.
- Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation // *JAMA.* – 2002. – № 287. – P. 1968–1971.
- Kopko P.M. Review: TRALI: pathophysiology laboratory investigation and donor management // *Immunopathol.* – 2004. – V. 20 (2). – P. 103–111.
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction // *Am J Med.* – 2001. – № 111. – P. 274–9.
- Livy GJ, Shabot MM, Hart ME, et al. Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema: report of a case and a warning regarding treatment // *Transfusion.* – 1986. – № 26. – P. 278–281.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure // *N Engl J Med.* – 2002. – № 347. – P. 161–7.
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction // *Am Heart J.* – 2001. – № 141. – P. 367–74.
- Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis // *Crit Care Med.* – 2006. – № 34. – P. 114–S117.
- Muller JY. TRALI: from diagnosis to prevention // *Transfus Clin Biol.* – 2005. – № 12 (2). – P. 95–102.
- Philipps E, Fleischner FG. Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without over-loading the circulation // *Dis Chest.* – 1966. – № 50 (6). – P. 619–623.
- Popovsky M.A., Moore S.B. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury // *Transfusion.* – 1985. – № 25. – P. 573–577.
- Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, laboratory features and morbidity // *Transfusion.* – 1999. – № 39. – P. 97.
- Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale? // *Transfusion.* – 2001. – № 41. – P. 312–315.
- Popovsky M.A. Transfusion-related acute lung injury // *Curr Opin Hematol.* – 2000. – № 7. – P. 402–407.
- Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study // *Transfusion.* – 2006. – № 46. – P. 1478–83.
- Seeger W, Schneider U, Kreuzler B, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model // *Blood.* – 1990. – № 76. – P. 1438–44.
- Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model // *J Clin Invest.* – 1998. – № 101. – P. 1458–67.
- Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, et al. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model // *Transfusion.* – 2003. – № 43. – P. 633–40.
- Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study // *Transfusion.* – 1997. – № 37. – P. 719–26.
- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdi-zadeh-kashii Z, et al. Transfusion related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors // *Blood.* – 2003. – № 101. – P. 454–462.
- Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases // *Congest Heart Fail.* – 2004. – № 10 (3). – P. 1–30.
- Thompson JS, Severson CD, Parmely MJ, Marmorstein BL, Simmons A. Pulmonary «hyper-sensitivity» reactions induced by transfusion of non-HLA leukoagglutinins // *N Engl J Med.* – 1971. – № 284 (20). – P. 1120–1125.
- Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review // *Crit Care Med.* – 2005. – № 33. – P. 721–6.
- Transfusion Related Acute Lung Injury // *Food and Drug Administration.* – <http://www.fda.gov/cber/lt/trali081301.htm> (10/19/2002).
- Virchis AE, Patell RK, Contreras M, et al. Acute noncardiogenic lung oedema after platelet transfusion // *BMJ.* – 1997. – № 314. – P. 880–882.
- Wallis JP et al. Single hospital experience of TRALI // *Transfusion.* – 2003. – № 43. – P. 1053–9.
- Wiersum-Osselton JC et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) in the Netherlands in 2002–2005 // *Ned Tijdschr*

Статья поступила в редакцию 04.02.2013