

TRALI

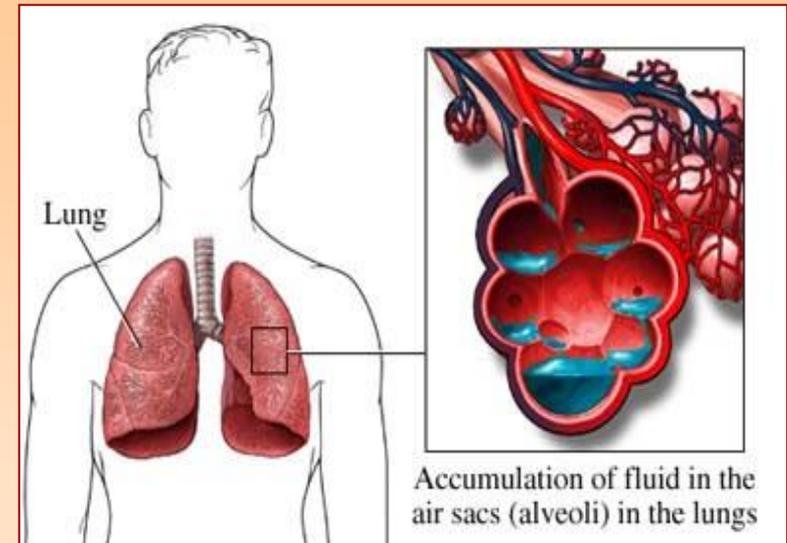
Минимизация  
риска

Е. М. Шифман

# Острое посттрансфузионное повреждение легких TRANSFUSION RELATED ACUTE LUNG INJURY

- Отек легких, респираторный дистресс с гипоксемией, рентгенологическая картина симметричного интерстициального отека легких
- Развивается в первые **6 часов** после трансфузии донорских компонентов

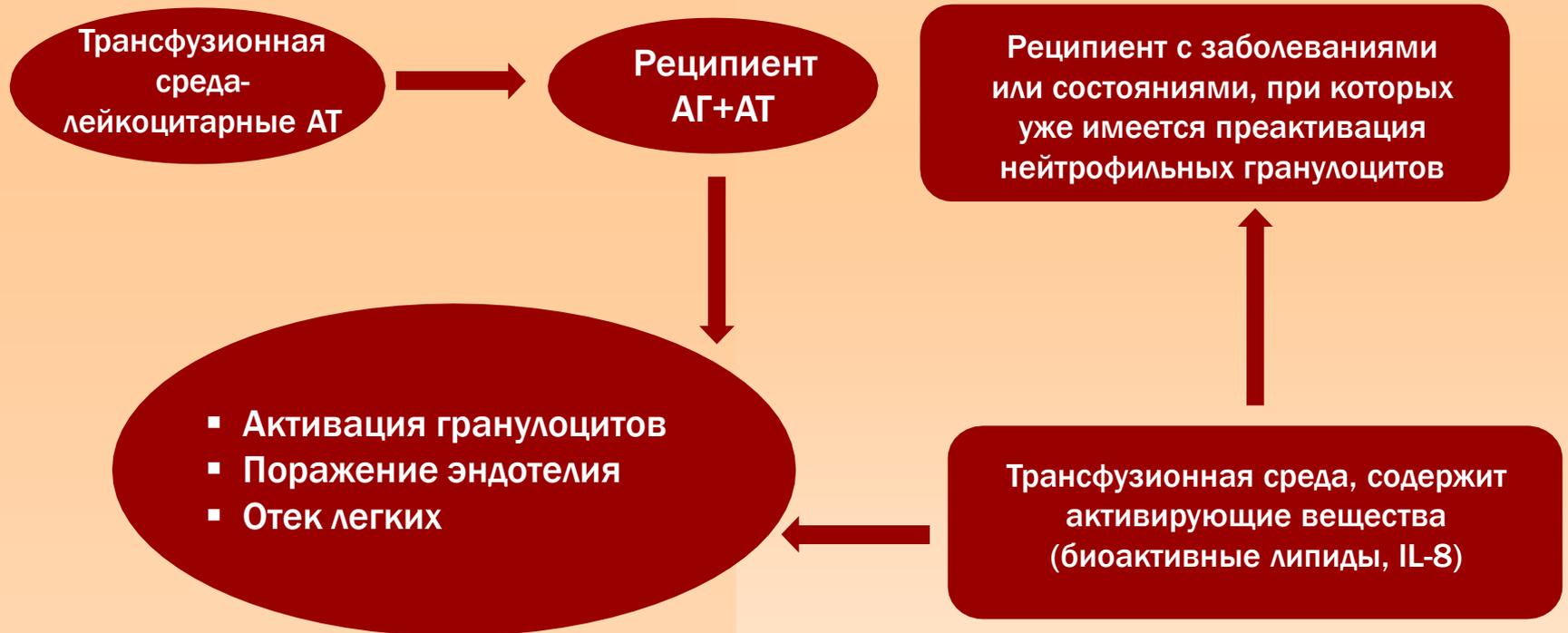
TRANSFUSION



# Патогенез TRALI

## Иммунный генез

## Неиммунный генез



# АКТИВАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ

## Адгезия на эндотелии сосудов

Взаимодействие с факторами системы контактной активации свертывающей системы крови

Высвобождение цитокинов и эйкосаноидов

Спазм сосудов

Генерализованное повреждение эндотелия

ДВС-синдром

Реперфузионные повреждения

Ишемия

Интерстициальная гипергидратация

## МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

(СОЛП, острая печеночно-почечная недостаточность и т. д.)

## Характеристики иммунного и неиммунного TRALI

Параметры	Иммунное TRALI	Неиммунное TRALI
Пусковой механизм	Антитела к лейкоцитам	Биологически активные липиды
Основные вовлеченные компоненты крови	СЗП > концентраты тромбоцитов	Хранящиеся концентраты тромбоцитов и эритроцитов
Встречаемость	Может развиваться даже у здоровых людей	Развивается у пациентов в критическом состоянии
Клиническое течение	Тяжелое, часто угрожающее жизни (в 70% – ИВЛ)	Умеренное TRALI (обычно достаточно поддержки кислородом)

## Клинические признаки

- Двусторонний отек легких
- Одышка, тахипноэ, остановка дыхания
- Пенистый эндотрахеальный аспират
- Артериальная гипотония
- Гипоксемия
- Острое начало обычно в течение **1–6 часов** после трансфузии
- Никаких доказательств недостаточности левого предсердия (то есть перегрузки кровообращения)



## Критерии диагностики TRALI

- Острая дыхательная недостаточность в течение **6 часов** после трансфузии
- Вновь возникшие двусторонние инфильтрации легких (Rg)
- Для подтверждения иммунного генеза:
- АТ к HLA или к аллоантигенам нейтрофилов человека (в донорской крови)
- Обнаружение антилейкоцитарных АГ (у реципиента)

## Классификация иммуно-опосредованного TRALI

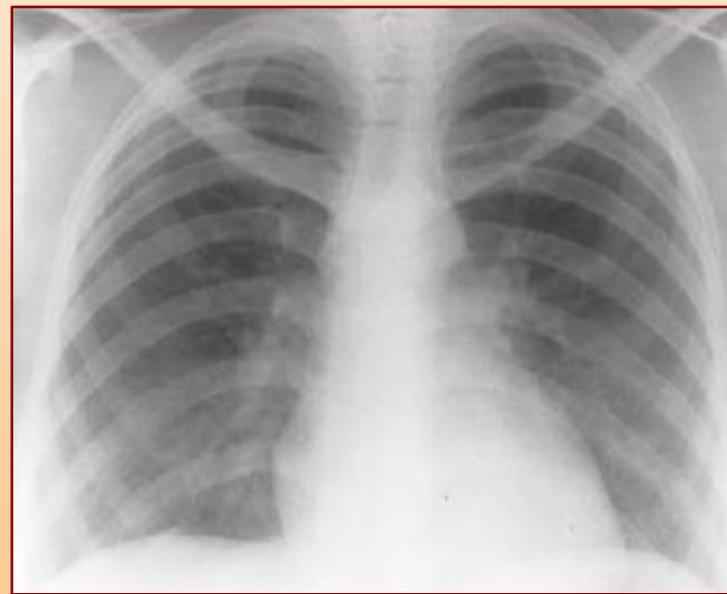
**Подтвержденный:** клиническая картина  
+HLA I и II специфические антитела у донора  
+АГ у реципиента или АНЧ с распространенностью  $\geq 95\%$

**Возможный:** клиническая картина  
+HLA I и II специфические антитела у донора  
+исследование АГ у реципиента не доступны  
или АНЧ с распространенностью  $\leq 95\% \geq 70\%$

**Потенциальный:** клиническая картина  
+HLA I и II специфические антитела у донора  
+исследование АГ у реципиента не доступны  
или АНЧ с распространенностью  $\leq 70\%$



**1. После трансфузии  
плазмы**



**2. После введения лазикса  
и метил-преднизолона**

**Частота и тяжесть постртрансфузионного острого  
повреждения легких**  
*Данные немецкой системы гемобезопасности  
за период 2006–2007 гг.*

**B. KELLER-STANISLAWSKI, A. REIL, S. GÜNAY**

**Vox Sanguinis, January 2010**

# Обсервационное когортное исследование (2006–2007 гг.)



## 44 случая TRALI

Показатели	Доноры с лейкоцитарными антителами	Доноры без лейкоцитарных антител
Количество	35	9
Средний возраст реципиентов	64 (13–85)	75 (22–86)
Доноры СЗП	30	3
Доноры тромбоконцентратов	2	1
Доноры эритроконцентратов	3	5
Подтвержденный TRALI	28	
Возможный TRALI	2	
Потенциальный TRALI	5	
Летальный исход	8	0

## Характеристика доноров

228 доноров были вовлечены в развитие иммунного TRALI			27 доноров были вовлечены в развитие неиммунного TRALI		
73 Эритро концентраты	48 Тромбо концентраты	107 СЗП	11 эритроконцентраты	4 Тромбо концентраты	12 СЗП
Лейкоцитарные антитела					
4 (6%)	2 (4%)	37 (36%)			



**39** женщин, у 34 – в анамнезе есть беременности, 1- мужчина

## Характеристика реципиентов

18 потребовало  
ИВЛ

22 потребовали  
респираторную  
терапию

4 потребовали  
кратковременную  
кислородотерапию

8 летальных  
исходов

3 – не имели  
угрожающих  
жизни  
заболеваний,  
(плановые  
хирургические  
вмешательства)

3 – получили  
трансфузию  
в составе терапии  
онкологических  
заболеваний

1 женщина-  
получила  
трансфузию,  
при экстренном  
оперативном  
вмешательстве

1 девочка  
13 лет-  
хирургическое  
вмешательство  
по поводу  
стеноза легочной  
артерии

**Причиной смерти у 7 пациентов явилось развитие TRALI**

## Частота TRALI

**1 : 66600** – при использовании СЗП

**1 : 2,86 млн** – при использовании эритроконцентратов

**1 : 420000** – при использовании тромбоконцентратов

Частота летальности **1 : 285000**

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

- Организации, заготавливающие кровь, должны внедрить меры, минимизирующие приготовление компонентов с большим объемом плазмы от доноров, у которых выявлены лейкоцитарная аллоиммунизация или повышенный риск лейкоцитарной аллоиммунизации.
- Организации, переливающие кровь, должны внедрять соответствующие, основанные на доказательствах практики гемотерапии с тем, чтобы минимизировать ненужные трансфузии.
- Организации, заготавливающие и переливающие кровь, должны отслеживать частоту отчетов о TRALI и летальность, связанную с TRALI

**Преимущественное использование плазмы мужчин внедрено во многих странах и показало свою эффективность в отношении TRALI**

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

Синдром TRALI – серьезное неблагоприятное последствие переливания крови.

Проведено наблюдательное исследование в условиях одного госпиталя:

За **12 лет** было диагностировано **11** случаев синдрома TRALI.

В 10 случаях применялась свежемороженая плазма, в одном – уточнения не было. Все 11 пациенток были рожавшие женщины. В 4 случаях были выявлены антитела только к антигену HLA класса II.

Специфические анти-нейтрофильные антитела, возможно вследствие индивидуального состояния, были выявлены только в **1** случае.

10 из 11 пациенток проводилась механическая вентиляция легких/вспомогательная вентиляция.

**Пятеро умерли от синдрома TRALI.**

По данным исследования частота TRALI вследствие переливания свежемороженой плазмы составила **1** на **7900** перелитых единиц.

Высказана рекомендация по рутинному исследованию антител к антигенам HLA класса II при подозрении на TRALI синдром.

*Wallis J. P., Lubenko A., Wells A. W., Chapman C. E.  
Single hospital experience of TRALI. Transfusion. 2003; 43: 1053–1059.*

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

Анализ фатальных трансфузионных реакций, проведенный в Великобритании и США показал, что TRALI стоит на 2–3 месте.

При молниеносной форме течение TRALI неотличимо от острого респираторного дистресс-синдрома.

Примерно 70% больных с TRALI нуждаются в механической вентиляции легких, и является фатальным в 5–13% случаев.

Установленная частота варьирует от 1 : 2 000 до 1 : 7 000 единиц перелитых препаратов крови и от 1 : 625 до 1 : 2 500 пациентов, которым проводилась трансфузия



*Bux J. Transfusion-related acute lung injury: A neglected but life-threatening transfusion reaction. Infus. Ther. Transfus. Med. 2002; 29: 271–276.*

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

Для объяснения патогенеза TRALI предлагается «двуударная» гипотеза.

*Первый «удар»* – серьезное заболевание у пациента,

*Второй «удар»* – переливание компонентов крови, содержащих гранулоцит-связывающие антитела (иммуногенный TRALI), или, что бывает реже – первичные нейтрофильные субстанции (неиммуногенный TRALI).

Диагностика TRALI должна включать тест совместимости лейкоцитов с использованием гранулоцит-иммунофлюоресцентного теста и теста гранулоцит-агглютинации наряду с панелью типированных гранулоцитов доноров



*Bux J. Transfusion-related acute lung injury: A neglected but life-threatening transfusion reaction. Infus. Ther. Transfus. Med. 2002; 29: 271–276.*

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

Синдром TRALI следует тщательно дифференцировать с обусловленными избыточной трансфузией нарушениями циркуляции.

Иммунный TRALI, преимущественно развивающийся после переливания свежемороженой плазмы и концентрата тромбоцитов – редкое состояние (1 на 5 000 переливаний), но часто (примерно в 70% случаев) требует механической вентиляции легких и нередко фатален (6–9% всех случаев).

Неиммунный TRALI, который развивается, в основном, после трансфузии хранившихся тромбоцитов и эритромаcсы, характеризуется более доброкачественным течением, со вспомогательной вентиляцией легких как достаточным методом лечения в большинстве случаев и меньшим уровнем смертности, чем иммунный TRALI

*Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. VoxSang. 2005; 89: 1–10.*

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

TRALI – жизнеопасное осложнение гемотерапии. Silliman с соавторами выполнен анализ 90 случаев синдрома TRALI:

у 81 пациента – вторично после трансфузии цельной крови (72 реакции), отмытых эритроцитов (2), консервированной красной крови (12), и плазмы (1)

Общая распространенность составила 1 на 1120 клеточных компонентов.

Выделено две группы риска:

*пациенты со злокачественными гематологическими заболеваниями*  
(P .0004)

*и пациенты с кардиологическими заболеваниями (P.0006)*

Развитие TRALI связано с трансфузией старых тромбоцитов (P = .014)



*Silliman C. C., Boshkov L. K., Mehdizadehkashi Z., Elzi D. J., Dickey W. O., Podolsky L., Clarke G., Ambruso D. R. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood. 2003; 101: 454–462.*  
*Silliman C. C. Crit. Care Med. 2006; 34, Suppl.5: 124–131.*

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

TRALI и ARDS имеют сходные клинические проявления, только TRALI во временных и механистических рамках патогенетически связан с гемотрансфузией. В настоящее время предлагаются два различных механизма.

**Первый** – лейко-агглютинация вследствие инфузии антител к лейкоцитам в составе переливаемого препарата.

**Второй** – двусобытийная модель, где первое событие – состояние пациента, а второе – инфузия липидов, которые накапливаются в препаратах крови при хранении.

Обсуждается каскад активации гранулоцитов, значимость иммунного и неиммунного TRALI с практической точки зрения. Проводятся исследования по уточнению значимости антител к антигенам HLA класса II и реакции эндотелия. Намечаются превентивные мероприятия как для иммунного, так и неиммунного TRALI. Считается, что превентивная мера к иммунному TRALI – избегать трансфузии препаратов крови, которые содержат лейкоцитарные антитела, и это следует принять как руководство к действию.



*Sachs U. J. H. Pathophysiology of TRALI: current concepts. Intensive Care Med. 2007; 33(1): S3–S11.*

## Рекомендации по сокращению риска TRALI

**В исследовании Gajic с соавторами так же подчеркивается что и факторы риска пациента, и трансфузионные факторы риска определяют возможность развития посттрансфузионного ALI.**

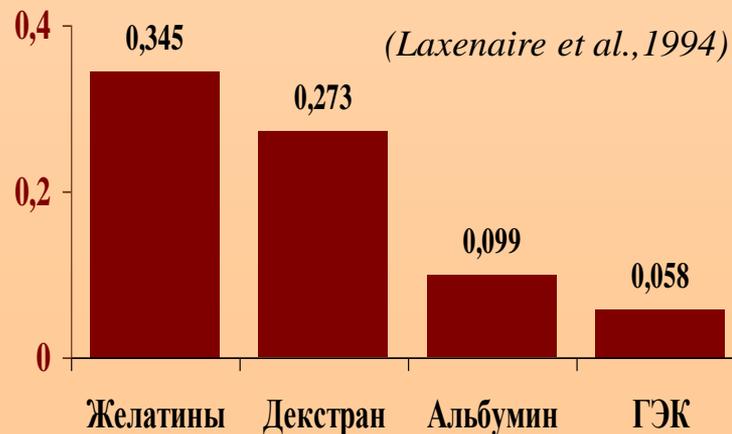
**Трансфузионные факторы представляют собой привлекательную цель для профилактики ALI.**



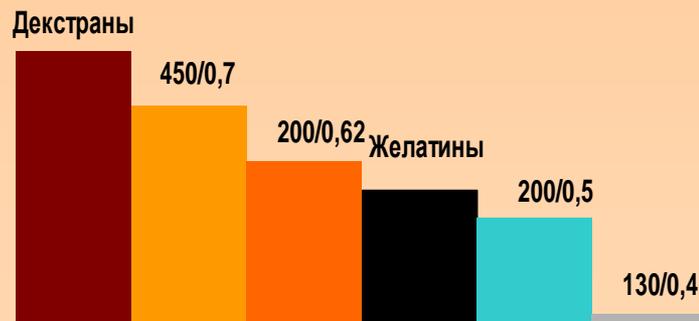
*Gajic O., Rana R., Winters J. L., Yimaz M., Mendez J. L., Rickman O. B., O'Byrne M. M., Evenson L. K., Malinchoc M., DeGoey S. R., Afessa B., Hubmayr R. D., Moore S. B. Transfusion-related acute lung injury in critically ill. *Intensive Care Med.* 2007; 33(1): S17–S21.*

# Частота аллергических реакций

## Коллоиды? Какие?



## Степень влияния на гемостаз



## Негативное влияние

Раствор	Максимальная суточная доза	Риск ОПН
Декстраны	20 мл/кг	↑ <b>НЕТ</b>
ГЭК 450/0,7	20 мл/кг	
10% ГЭК 200/0,5	20 мл/кг	
6% ГЭК 200/0,5	33 мл/кг	
6% ГЭК 130/0,4	50 мл/кг	

**НЕТ**

## МНН: Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации Гемостатическое средство

- Фактор II свёртывания
- Фактор VII свёртывания
- Фактор IX свёртывания
- Фактор X свёртывания

*а так же каждый флакон*

- Протеин С (~400 МЕ)
- Гепарин (~0,5 МЕ/МЕ фактора IX)
- Антитромбин III (0,75 – 1,5 МЕ/мл)



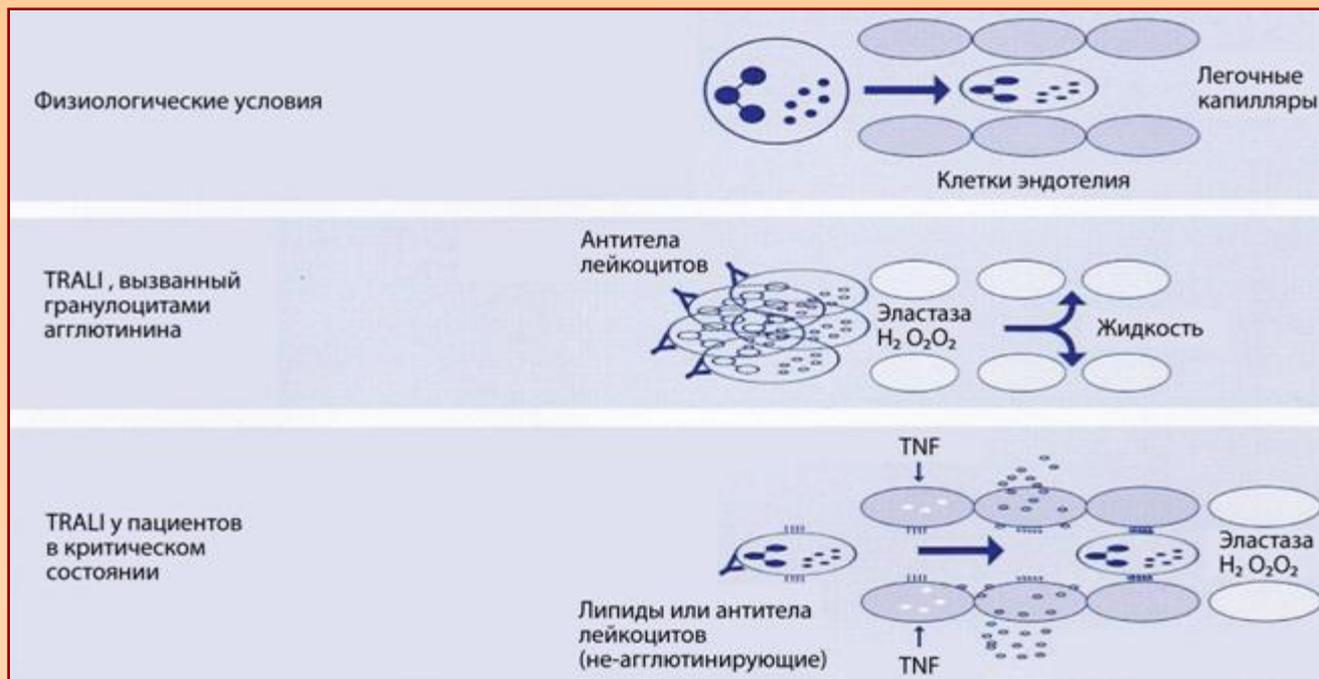
**Хранение от 2 до 8 градусов С**

**Протромплекс 600**

**Введение ВВ струйно, эффект наступает в течении нескольких минут после введения одной дозы, курс от 1700 до 4000 МЕ , в зависимости от клинической ситуации**

## Оставшиеся вопросы

- Не все антилейкоцитные антитела способны активировать нейтрофилы
- Только в количестве до **85%** случаев **TRALI** донорские антитела можно определить
- Транзит нейтрофилов в легких по легочным капиллярам при физиологических состояниях и в случае **TRALI**



## Ограничения

**Исключение более половины популяции доноров может вызвать проблемы в обеспечении продуктами крови**

**Лейкоциты, тромбоциты и клеточные остатки все еще обнаруживаются в плазме**



**Спасибо за внимание!**

