

TRALI

Минимизация
риска

Е. М. Шифман

Серьезные неинфекционные последствия трансфузии

Тип	Смертность	Заболеваемость
Гемолиз	10%	Почечная недостаточность Шок. ДВС-синдром
Анафилаксия	<5%	
Трансплантат против хозяина заболевания	>75%	Профузная диарея. Гепатоцеллюлярное повреждение. Панцитопения
TACO	1–8%	Увеличение длительности пребывания
TRALI	5–20%	Дыхательная недостаточность
Иммуномодуляция	?	Увеличение количества инфекционных осложнений. Увеличение повторных онкопроцессов.

FDA официально признало TRALI-синдром ведущей причиной смерти, достигая 38% в структуре всех трансфузионных осложнений



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [En Español](#)



[Home](#)

[Food](#)

[Drugs](#)

[Medical Devices](#)

[Radiation-Emitting Products](#)

[Vaccines, Blood & Biologics](#)

[Animal & Veterinary](#)

[Cosmetics](#)

[Tobacco Products](#)

Vaccines, Blood & Biologics

[Home](#) > [Vaccines, Blood & Biologics](#) > [Safety & Availability \(Biologics\)](#) > [Report a Problem to the Center for Biologics Evaluation & Research](#) > [Transfusion/Donation Fatalities](#)

Transfusion/Donation Fatalities

Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for Fiscal Year 2013

I. Background

As mentioned in the previous annual summaries of fatalities reported to the FDA, the blood supply is safer today than at any time in history. Due to advances in donor screening, improved testing, automated data systems, and changes in transfusion medicine practices, the risks associated with blood transfusion continue to decrease. Overall, the number of transfusion-related fatalities reported to the FDA remains small in comparison to the total number of transfusions. In 2011, for example, there were approximately 21 million blood components transfused¹. During the previous period of Fiscal Year (FY) 2011, there were 58 reported transfusion-related and potentially² transfusion-related fatalities, with subsequent reports of 65 in FY2012, and 59 in FY2013.

CBER is distributing this summary of transfusion fatality reports received by the FDA to make public the data received in FY2013, to provide the combined data received over the last five fiscal years, and to compare the FY2013 report to the fatality reports received in the previous four fiscal years.³ We also include information on the infrequent reports of post-donation fatalities. Throughout this report we note changes over time, but the reader should interpret these changes cautiously, given the small numbers of reports and inherent variations in reporting accuracy. The significance of shifts in numbers derived from small populations may appear to be greater than they really are.

Refer to Sections 606.170(b) and 640.73 of Title 21, Code of Federal Regulations (21 CFR 606.170(b) and 21 CFR 640.73), for fatality reporting requirements. For information regarding the notification process, see our web page, [Notification Process for Transfusion-Related Fatalities and Donation-Related Deaths](#), <http://www.fda.gov/bloodproducts/safety/availability/reports/problems/transfusionrelated/fatalities/default.htm>. For further information, see our [Guidance for Industry: Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion](#), September 2005.⁴

A team of CBER medical officers reviews the documentation submitted by the reporting facilities and obtained by FDA investigators, to assess the relationship, if any, between the blood donation or transfusion and the reported fatality.

¹Report of the US Department of Health and Human Services. The 2011 national blood collection and utilization survey report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary of Health; 2012.

²Transfusion could not be ruled out as the cause of the fatality.

³The FY2005 - FY2008 data are not discussed in this report, but are available at:

<http://www.fda.gov/bloodproducts/vaccines/safety/availability/reports/problems/transfusionrelated/default.htm#transfusion>

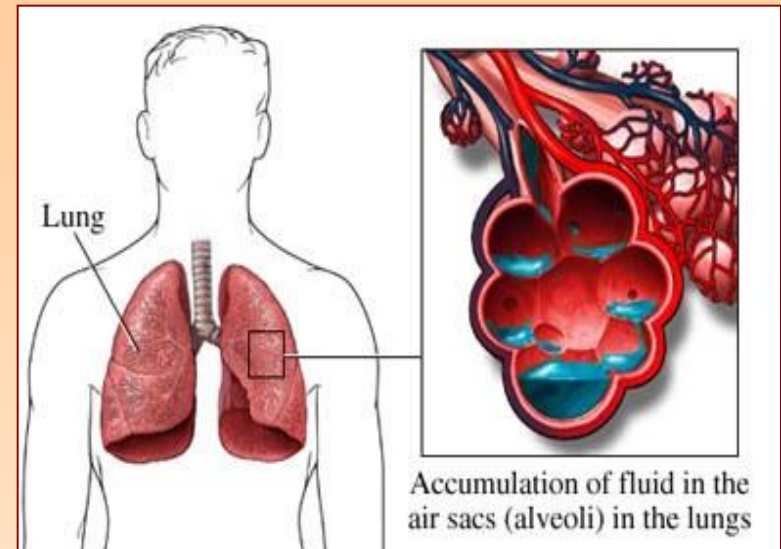
⁴Guidance for Industry: Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion, September 2005. <http://www.fda.gov/bloodproducts/bloodproducts/guidancecomplacenterregulatoryinformation/guidancebloodsafety9917.htm>.

Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2013

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

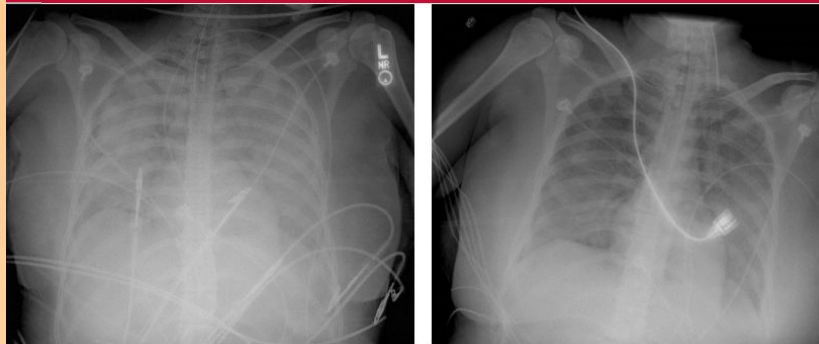


Острое посттрансфузионное повреждение легких TRANSFUSION RELATED ACUTE LUNG INJURY



- Только в 1983 году **TRALI** был выделен как отдельный синдром

Classic TRALI: CXR



Immediately after transfusion

1 day later

Looney et al. Chest 2004;126:249

TRALI & TACO: Pulmonary Complications of Transfusion

Canadian Transfusion Resident Seminar
March 4, 2014

Mark A. Popovsky, M.D.

Chief Medical Officer, Haemonetics Corporation

Associate Clinical Professor, Harvard Medical School &
Beth Israel Deaconess Medical Center



Popovsky M. A., Moor S. B. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 1985; 25:573–577.



○ преэклампсия ○ эклампсия ○ HELLP-синдром

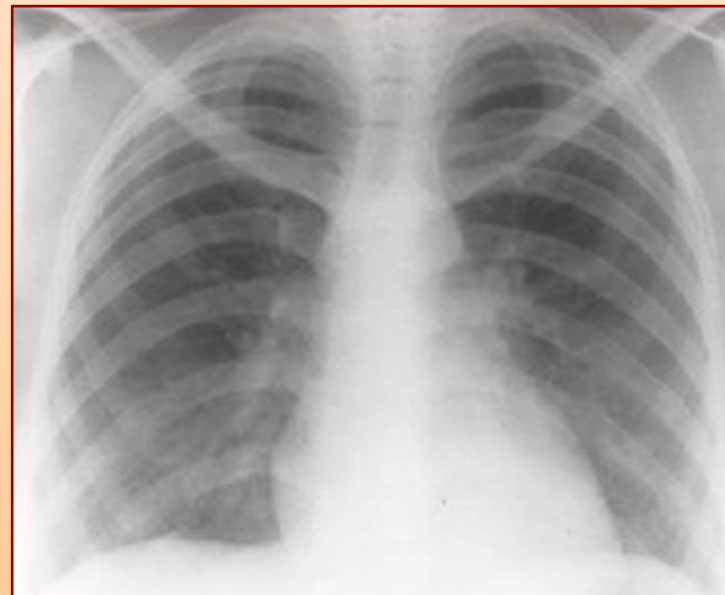
Е. М. Шифман



пре **ЭКЛАМПСИЯ**
ЭКЛАМПСИЯ
HELLP-синдром



**1. После трансфузии
плазмы**



**2. После введения лазикса
и метилпреднизолона**

ТРАНСФУЗИОННО-ОБУСЛОВЛЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ (TRALI): ОЧЕВИДНОЕ И НЕПОНЯТНОЕ


АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
и
РЕАНИМАТОЛОГИЯ

5

2009

•МОСКВА•МЕДИЦИНА•

Острое трансфузионное поражение легких (TRALI) — это острое повреждение легких, связанное с трансфузией компонентов и препаратов крови, развивающееся в течение 6 ч после нее. На сегодняшний день единых представлений о патогенезе TRALI нет. Правомерно обсуждение иммунного и неиммунного механизмов. Ключевым звеном первого является наличие у донора или реципиента антилейкоцитарных антител и взаимодействие их при трансфузии с лейкоцитами реципиента или донора соответственно, второго — накопление в трансфузионных средах в процессе хранения биологически активных субстанций и пассивное введение их при трансфузии в организм реципиента. Итоговое звено в обоих случаях — резкое повышение проницаемости легочных капилляров. Клиника TRALI неспецифична, как правило, сходна с клиникой РДСВ и поражений легких другого генеза. Дифференциальную диагностику следует проводить с аллергическими реакциями, трансфузией бактериально-контаминированных сред и главным образом с циркуляторной перегрузкой. Специфических методов лечения трансфузионного поражения легких не существует. Эффективны различные варианты респираторной терапии. Важную роль играет профилактика TRALI, основанная главным образом на иммунном механизме патогенеза. Ведущим направлением ее является отбор доноров.



TRALI – особая форма острого повреждения легких, определяемая как острая гипоксемия с соотношением парциального давления артериального кислорода к фракционно поглощенной концентрации кислорода (p_aO_2/FiO_2) менее 40 кПа (300 мм рт. ст) и сопровождающаяся двусторонней инфильтрацией клетки без признаков сосудистой перегрузки легких

Установлено, что трансфузия компонентов крови пациентам в критическом состоянии или пациентам с травмой повышает риск развития острого повреждения легких через 6–72 часа после трансфузии.

Эта "отсроченная" форма TRALI встречается у этой категории пациентов довольно часто и сопровождается высоким уровнем смертности.

TRALI:
КОГДА ЖДАТЬ



Частота синдрома острого посттрансфузионного поражения легких составляет **0,3 %** на одну единицу перелитой плазмы крови.

Принимая во внимание, что среднее количество доз СЗП для восстановления свертывающей способности плазмы крови – **3,3 ед.**, то частота этого осложнения составляет примерно **1%** от общего количества пациентов, получавших СЗП

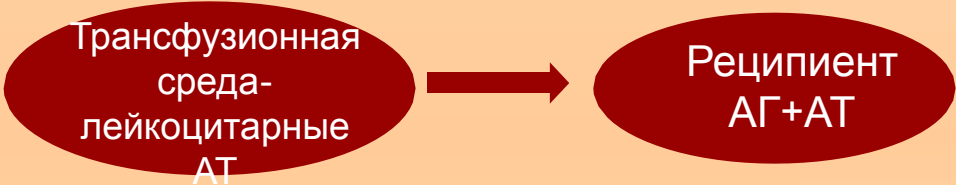
*Franchini M., Protrombin complex concentrates:
an update. Blood Transfus 2010; 8: 149–154*



Патогенез TRALI



Иммунный генез



- Активация гранулоцитов
- Поражение эндотелия
- Отек легких

Неиммунный генез

Реципиент с заболеваниями или состояниями, при которых уже имеется преактивация нейтрофильных гранулоцитов

Трансфузионная среда, содержит активирующие вещества (биоактивные липиды, IL-8)



Применение плазмы для трансфузии от женщин-доноров [OR 5,09, доверительный интервал (95% CIs) 1,37–18,85] в значительно большей степени, чем плазма от доноров мужчин [OR 1,6, (95%CI) 0,76–3,37] и числа беременностей женщин доноров [OR 1,19, (95% CI) 1,05–1.34] сопровождается большей частотой развития острого повреждения легких.

Gajic O., Rana R., Winters J.L. et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. Am. J. Resp. Crit. Care Medi. 2007; 176:886-891.



Лейкоцитарные антитела, направленные против систем человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) I и II класса и/или человеческого нейтрофильного антигена (HNA) выявляются у 65–90% доноров крови, среди которых много рожавшие женщины, аллоиммунизированные во время беременности.

Triulzi D.J. Transfusion-related acute lung injury: an update. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2006; 497–501.
Middelburg R. A., Van Stein D., Zupanska B. et al. Female donors and transfusion-related acute lung injury: a case report study from the International TRALI Unisex Research Group. Transfusion 2010;50:2447–2454.



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

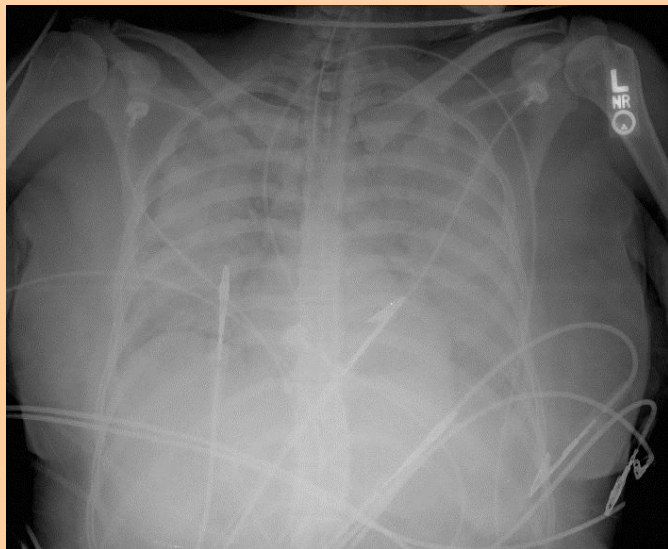
Интерстициальная гипергидратация

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

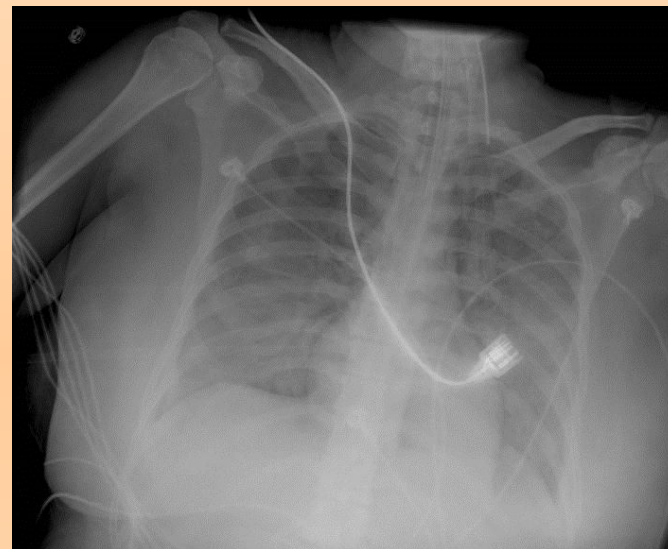
Критерии диагностики TRALI

- 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)

Классический TRALI – рентгенограмма органов грудной клетки



сразу после трансфузии



через день

Дифференциальный диагноз TRALI и TACO (transfusion-associated circulatory overload)

Через 6 часов после переливания	Острый респираторный дистресс	> 6 часов после переливания
Двусторонняя инфильтрация легких на рентгенографии грудной клетки	Да	Другой диагноз
TRALI	Кардиомиопатия	Нет
–	Объем перелитых компонентов крови	TACO
Нормальное или сниженное	Артериальное давление	+
<18	Окклюзионное давление в легочной артерии	Повышенное
–	Эхо-кардиография Фракция изгнания ЛЖ <45%	>18
Нет	Диастолическая дисфункция	+
+	Лейкопения	Есть
<250	Мозговой натрийуретический пептид (pg ml ⁻¹)	–
<1000	Норма конечной фракции мозгового натрийуретического пептида (pg ml ⁻¹)	>1000
		>4000



Van der Linden P., Lambermont M., Dierick A. et al. Recommendations in the event of suspected transfusion-related acute lung injury (TRALI). Acta Clin. Belg. 2012; 67:201–208.

Профилактика TRALI

Обычный раствор СЗП

Анти-HLA антитела можно обнаружить примерно в **22%** образцов крови, большей частью от многорожавших женщин

Следовательно, для профилактики TRALI предлагаются следующие меры:

- Исключение доноров женского пола может снизить риск возникновения **TRALI**
- Лейкодеплеция плазмы сегодня широко применяется и рекомендуется для сокращения всех типов рисков, вызванных лейкоцитами





**Эффективность иммунологической терапии
кортикостероидами не доказана и,
следовательно, не рекомендуется.**



*Wheeler A.P., Bernard G.R. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome:
a clinical review. Lancet 2007;369:1553-1564.*

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.

СЗП – основы



- Применяется с целью замещения объёма с 1941 года
- 25–30% всех пациентов ОРИТ получают СЗП, 50% из них без показаний
- Ретроспективные исследования: эритроцитарная масса: СЗП в соотношении 1:1 улучшают выживаемость (?)

Nascimento et al. *Critical Care* 2010, 14:202
<http://ccforum.com/content/14/1/202>



REVIEW

Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings - more questions than answers

Bartolomeu Nascimento¹, Jeannie Callum², Gordon Rubenfeld³, Joao Baptista Rezende Neto^{4,5}, Yulia Lin² and Sandro Rizoli^{6*}

Abstract

Fresh frozen plasma (FFP) is indicated for the management of massive bleedings. Recent audits suggest physician knowledge of FFP is inadequate and half of the FFP transfused in critical care is inappropriate. Trauma is among the largest consumers of FFP. Current trauma resuscitation guidelines recommend FFP to correct coagulopathy only after diagnosed by laboratory tests, often when overt dilutional coagulopathy already exists. The evidence supporting these guidelines is limited and bleeding remains a major cause of trauma-related death. Recent studies demonstrated that coagulopathy occurs early in trauma. A novel early formula-driven haemostatic resuscitation proposes addressing coagulopathy early in massive bleedings with FFP at a near 1:1 ratio with red blood cells. Recent retrospective reports suggest such strategy significantly reduces mortality, and its use is gradually expanding to nontraumatic bleedings in critical care. The supporting studies, however, have bias limiting the interpretation of the results. Furthermore, logistical considerations including need for immediately available universal donor AB plasma, short life after thawing, potential waste and transfusion-associated complications have challenged its implementation. The present review focuses on FFP transfusion in massive bleeding and critically appraises the evidence on formula-driven resuscitation, providing resources to allow clinicians to develop informed opinion, given the current deficient and conflicting evidence.

Introduction

Fresh frozen plasma (FFP) is a blood product that has been available since 1941 [1]. Initially used as a volume expander,

it is currently indicated for the management and prevention of bleeding in coagulopathic patients [1-3]. The evidence on FFP transfusion is scant and of limited quality [4].

Estimates state that 25 to 30% of all critical care patients receive FFP transfusions [5,6]. Despite its commonality, only 37% of the physicians in a recent study correctly responded to basic questions about FFP, including the volume of one unit [7]. An audit on transfusion practices suggested that one-half of all FFP transfused to critical care patients is inappropriate [5].

Massive haemorrhage is among the most challenging issues in critical care, affecting trauma patients, surgical patients, obstetric patients and gastrointestinal patients [3,8,9]. In trauma, a recent series of retrospective clinical studies suggests that early and aggressive use of FFP at a 1:1 ratio with red blood cells (RBC) improves survival in cases of massive haemorrhage [10-19]. Because bleeding is directly responsible for 40% of all trauma-related deaths, this strategy – also known as haemostatic damage control or formula-driven resuscitation – has received substantial attention worldwide. This early formula-driven haemostatic resuscitation proposes transfusion of FFP at a near 1:1 ratio with RBC, thus addressing coagulopathy from the beginning of the resuscitation and potentially reducing mortality. Nevertheless, this strategy requires immediate access to large volumes of thawed universal donor FFP, which is challenging to implement.

Despite conflict with existing guidelines, early formula-driven haemostatic resuscitation use is expanding and is gradually being used in nontraumatic bleedings in critical care [20]. Both the existing guidelines and early formula-driven haemostatic resuscitation are supported by limited evidence, generating controversies and challenging clinical decisions in critical care (Table 1). The objective of the present article is to review the evidence on FFP in the management of massive traumatic haemorrhage and to critically appraise early formula-driven haemostatic resuscitation, providing the reader with resources to develop an informed opinion on the current controversy.

Plasma basics

'Fresh frozen plasma' is a confusing term as plasma cannot be fresh and frozen at the same time. Fresh refers

*Correspondence: Sandro.rizoli@sunmystbrook.ca

¹Surgery and Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, 2075 Bayview Ave, H1T 1, Toronto, ON M4N 3M5, Canada
Full list of author information is available at the end of the article

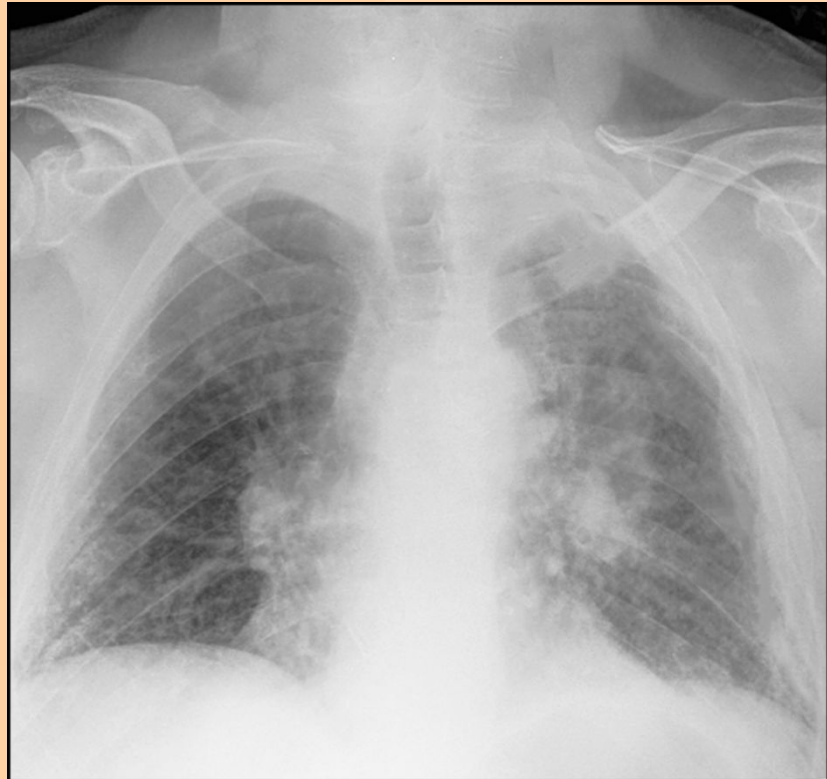
СЗП: недостаточно эффективна для устранения коагулопатии



...может привести к большому числу осложнений???

"Ограничительная стратегия трансфузии имеет преимущества в снижении смертности"

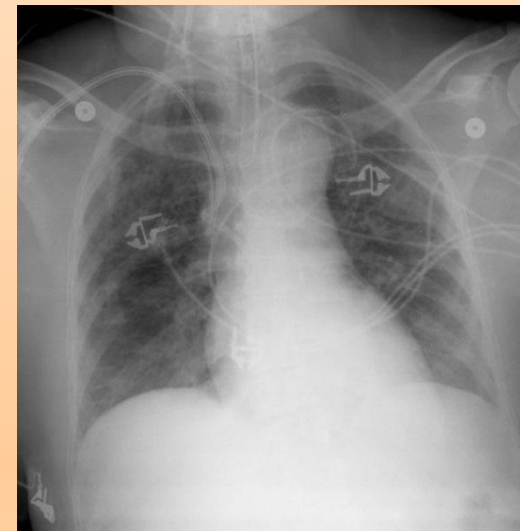
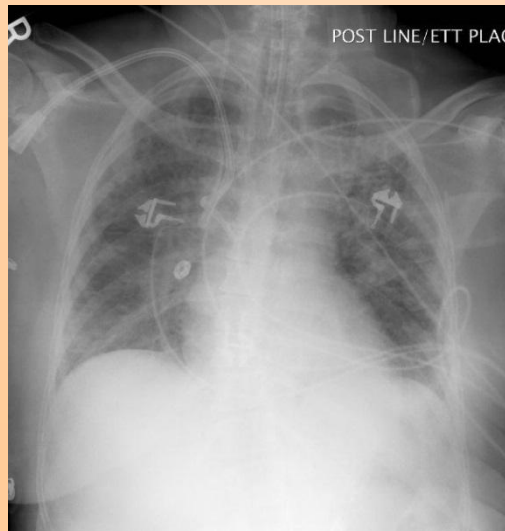
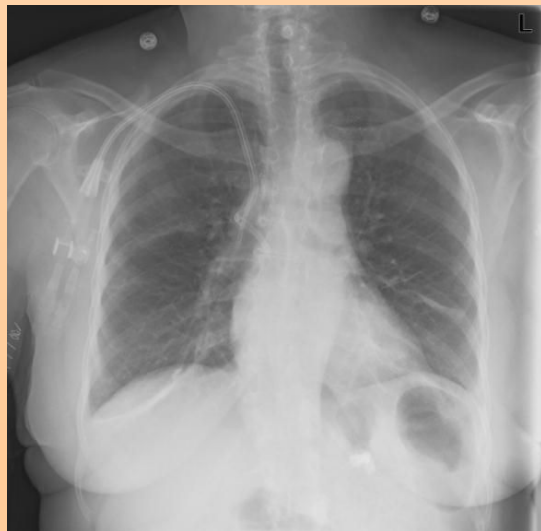
Уровень доказательности A1++



TACO (transfusion-associated circulatory overload)



Перегрузка объемом

ТАСО – клинический случай



- Рентгенография грудной клетки является необходимой составляющей диагностики.
- Эхокардиография показывает наличие или отсутствие признаков недостаточности желудочков или повышение давления в левом предсердии.
- Церебральный натрийуретический пептид или его N-терминальная фракция возрастают, но чувствительность и специфичность этих показателей для диагностики TACO остаётся неуточненной.
- С терапевтической точки зрения, отек легких, развивающийся в ответ на перегрузку инфузией, быстро "откликается" на диуретиками и вазоконстрикторы в отличие от TRALI, где применение этих препаратов ухудшает гемодинамическую нестабильность.

H. El. Kenz, P. Van der Linden. Transfusion related acute lung injury and other complications associated with blood transfusion. ESA

6RC2-VAN DER LINDEN
Transfusion Related Acute Lung Injury and other complications associated with blood transfusion

H El Kenz, P. Van der Linden
 Department of Anaesthesiology, CHU Brugmann HECBERG, 4, place Van der Kerkhof, B-1020 Brussels, Belgium

Although transfusion of blood products can save lives, it is also associated with severe complications. The adverse effects of transfusions can be classified into infectious and non-infectious (Table 1).

Infectious risks	Immunological risks	Non infectious and non immunological risks
Transfusion-transmitted viruses	Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	Mis transfusion
Bacterial contamination	Febrile non-haemolytic transfusion reactions (FNHTR)	Transfusion-associated circulatory overload (TACO)
Vector borne bacteria and parasites	Allergic and anaphylactic reactions	Congestive complications from massive transfusion
Prions	Haemolytic transfusion reactions (HTR)	
	Transfusion-related immunomodulation (TRIM)	
	Rare:	
	Post-transfusion purpura (PTP)	
	Transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD)	


Table 1. Adverse effects of transfusion

Over the past few decades, transmission by transfusion of infectious diseases has been markedly reduced by the introduction of new blood screening processes such as molecular biology with nucleic acid amplification testing, and improved donor selection. The leading causes of acute allogeneic blood transfusion related deaths are due to immunological effects and transfusion-associated sepsis.^{1,2}

1. Immunological risks

a. *Transfusion-related acute lung injury (TRALI)*

The first description of TRALI was made by Bernard in 1953,³ but the definition of TRALI as a distinct syndrome was made in 2003 by Popovsky and Moore.⁴ TRALI is a life-threatening adverse event of transfusion and is characterised by the occurrence or worsening of acute respiratory distress associated with non-cardiogenic pulmonary oedema within 6 hours of the transfusion of a plasma-containing blood component, because it is difficult to differentiate TRALI with other lung disorders, its incidence is underestimated and varies significantly from country to country. Recent studies have reported incidences of up to 1.12% per unit of blood transfused with 8% per transfused recipient.^{5,6} The differences in the methods of patients' inclusion, the definition criteria of TRALI, the particular population under investigation and the timing of the implementation of preventive strategies to reduce



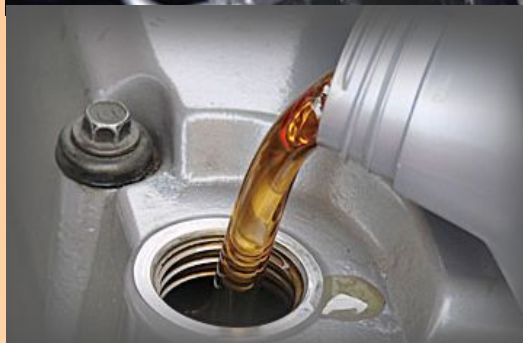
Как меняется образ мыслей?



Масло на исходе

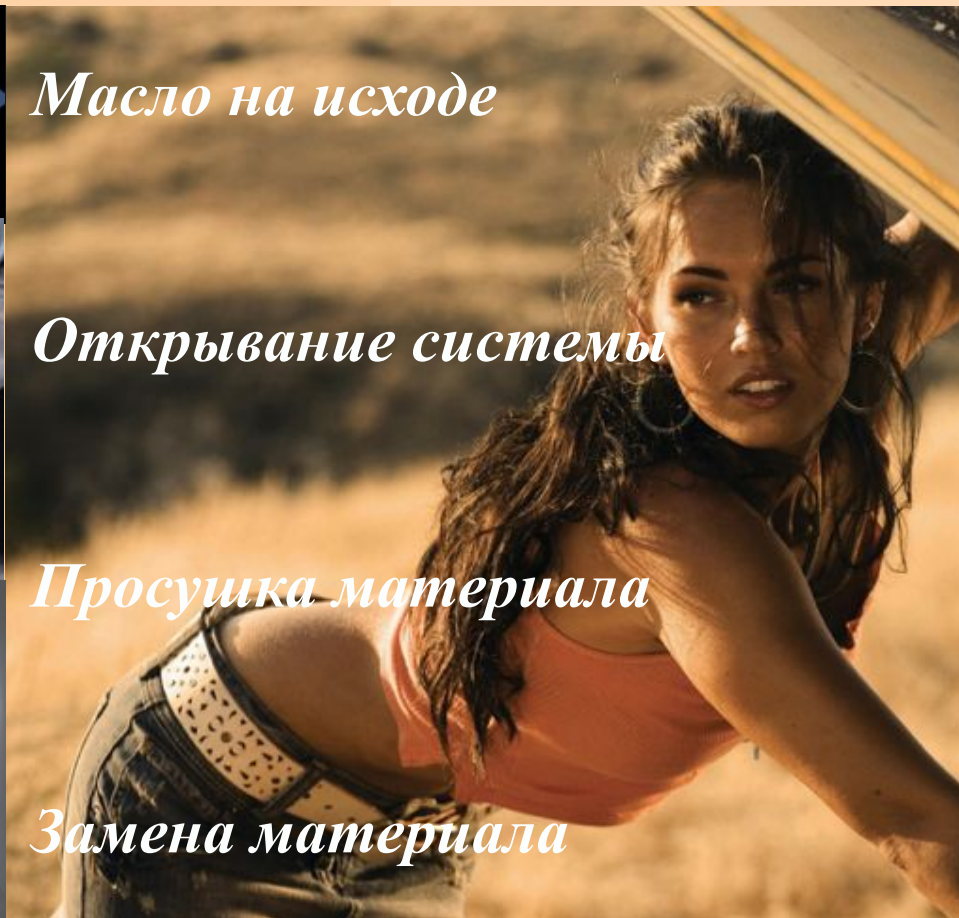


Открытие системы



Просушка материала

Замена материала



Новый!!!

Старый!!!

Пакеты или флакон?

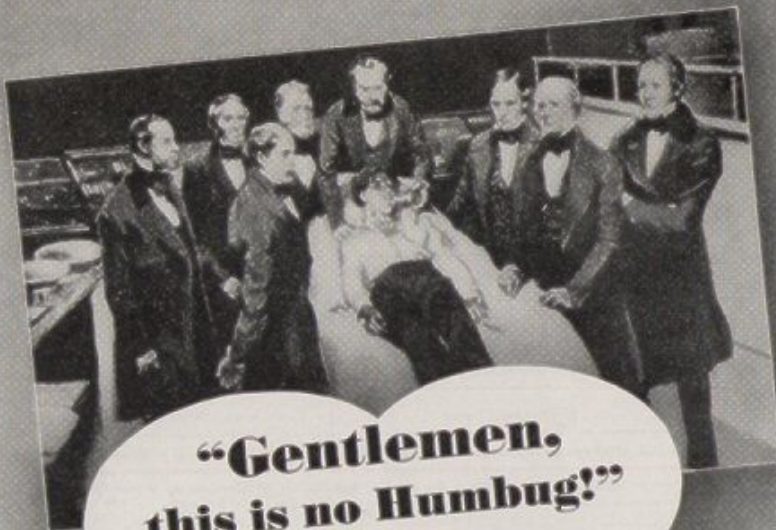


Плазма



Коагил

Протромплекс



“Gentlemen, this is no Humbug!”

EVEN fiction holds no more dramatic episode than the first public demonstration of surgery with ether in the Massachusetts General Hospital on October 16, 1846. Turning to the hitherto incredulous audience, the surgeon pointed to the quiet, anesthetized patient and proclaimed, “Gentlemen, this is no humbug!”

Since the advent of ether anesthesia the research chemists of the Mallinckrodt Chemical Works have been engaged through the years in painstaking study of the methods for purification and preservation of anesthetic ether. No effort, time, or expense is spared in making an ether of unquestioned purity. Tests for quality are as exacting as those undergone by the finest analytical reagents. A tribute to its dependability lies in the fact that millions of operations today see the successful use of . . .

MALLINCKRODT ETHER FOR ANESTHESIA
Supplied in ¼ lb., ½ lb. and 1 lb. cans

MALLINCKRODT CHEMICAL WORKS
NEW YORK • ST. LOUIS • MONTREAL
PHILADELPHIA • CHICAGO • TORONTO



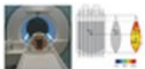


Применение преимущественно СЗП и плазмы от доноров-мужчин показывает значительное снижение риска развития TRALI в США и Великобритании.

Chapman C.E., Stainsby D., Jones H. et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion 2009; 49:440–452.

Eder A.F., Herron R.M. Strupp A. et al. Effective reduction of transfusion-related acute lung injury risk with the male-predominant plasma strategy in the American Red Cross (2008-2011): limitations of a predominantly male-donor plasma mitigation strategy. Transfusion 2013; 53:1442–1449.

TRANSFUSION



PERIOPERATIVE MEDICINE

Characterizing the Epidemiology of Postoperative Transfusion-related Acute Lung Injury

Leanne Clifford, B.M., Qing Jia, M.D., Arun Subramanian, M.B.B.S., Hemang Yadav, M.B.B.S., Gregory A. Wilson, R.R.T., Sean P. Murphy, B.S., Jyotishman Pathak, Ph.D., Darrell R. Schroeder, M.S., Daryl J. Kor, M.D.

Ретроспективный когортный анализ показал, что случаи TRALI-синдрома в периоперационном периоде встречаются от 1,4 до 3% хирургических пациентов.

Наибольшая частота у тех, кто получил больше препаратов крови.

Среди представленных случаев не было ни одной акушерской и гинекологической пациентки!!!

Почему?

(ANESTHESIOLOGY 2015; 122:12-20)



Спасибо за внимание!

