

# Пути профилактики трансфузионного повреждения легких при интенсивной терапии критических состояний

В.А.Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

## Актуальность проблемы

Известно, что любое критическое состояние вне зависимости от его причины может сочетаться с повреждением легких разной степени выраженности.

До настоящего времени лечение пациентов с синдромом острого повреждения легких (СОПЛ) и его наиболее тяжелой формой – острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) – относится к одной из самых сложных проблем современной медицины критических состояний.

Диалектика ее развития заключается в том, что повышение выживаемости в остром периоде тяжелой травмы и шока различной природы за счет внедрения ранней инфузионной поддержки сопровождалось и увеличением числа случаев острой дыхательной недостаточности после достижения стабилизации кровообращения [2].

За 40 лет исследований, в определенной мере, стали понятны механизмы, связанные с повреждением оксигенирующей функции легких, среди которых существен-

ную роль играют активация макрофагов, повреждение эндотелия с повышением сосудистой проницаемости, дефицит сурфактанта и появление диффузного микроателектазирования.

Наряду с уточнением патогенеза острого легочного повреждения, инициированного первичным фактором агрессии, появились наблюдения, указывающие на возможность возникновения их дополнительного поражения после трансфузии отдельных компонентов крови [1].

В этой связи в настоящее время к проведению массивной инфузионной терапии в целом и к трансфузии компонентов и препаратов крови в частности стали предъявлять повышенные требования [1, 3–5, 37].

## Инфузионно-трансфузионная терапия как фактор повреждения легких при критических состояниях

При любой этиологии СОПЛ основные морфологические изменения в легких в острую фазу заключаются в повреждении эндотелия легочных капилляров и стенки

альвеол. Данные изменения сопровождаются неизбежным накоплением жидкости в интерстиции со снижением их эластичности. В то же время при большинстве критических состояний, запускающих синдром повреждения легких, регистрируются проявления абсолютной или относительной гиповолемии. Сложность проведения инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) для оптимизации кислородного транспорта в этих условиях очевидна.

Так, с одной стороны, имеются доказательства развития более высокой летальности от прогрессирующей полиорганной недостаточности (ПОН) из-за низкой доставки кислорода. А с другой – в случае задержки жидкости в организме, также наблюдается повышение числа неблагоприятных исходов [1, 24].

В физиологических условиях движение жидкости между капилляром и интерстицием определяется уравнением Старлинга:

$$V=K[(P_c-P_i)-S(\Pi_c-\Pi_i)],$$

где  $K$  – коэффициент фильтрации в капилляре;  $P$  – гидростатическое давление;  $\Pi$  – онкотическое давление;  $S$  – коэффициент осмотического отражения.

При СОПЛ в условиях значительного увеличения проницаемости капилляров коэффициент осмотического отражения  $S$ , характеризующий фракцию альбумина, отражающуюся от мембраны (норма 90%), значительно снижается. В результате низкое онкотическое давление не способно удержать воду в капилляре и распределение жидкости между секторами перестает быть равномерным. Например, при септическом шоке транскапиллярные потери альбумина могут возрастать более чем в 4 раза.

Когда проницаемость мембраны повышена, гидростатическое давление в легочных капиллярах начинает играть решающую роль в формировании отека. Легкие в силу своих функционально-анатомических особенностей оказываются в этом отношении самым уязвимым органом. Увеличению гидростатического давления в легочных капиллярах способствуют также снижение контрактильности миокарда и ограничение лимфодренажа.

Показано, что ведущую роль в повреждении сократимости миокарда играют монооксид азота, TNF и IL-1b, а адекватное волевическое возмещение при сепсисе с ОРДС может уже само по себе провоцировать нарушение сократимости миокарда.

Таким образом, очевидно, что неконтролируемая ИТТ может выступить в качестве как самостоятельного фактора повреждения легких, так и дополнительного компонента, усугубляющего течение синдрома.

С позиций современных знаний можно выделить два ведущих механизма повреждения:

- излишняя по скорости или объему инфузия;
- активация локального воспаления в легких под действием компонентов крови.

По-видимому, в отдельных клинических ситуациях оба этих механизма могут выступать одновременно или в различной последовательности.

Излишне широкое использование в отечественной практике интенсивной терапии компонентов крови требует особого рассмотрения второго механизма [26].

### **Острое повреждение легких вследствие трансфузии компонентов и препаратов крови**

Несмотря на существование относительно давних наблюдений отека легких в связи с переливанием крови и ее компонентов, выделение данного осложнения в качестве самостоятельного синдрома (Transfusion Related Acute Lung Injury – TRALI) произошло только около 20 лет назад, в 1983 г. [11]. Установлено, чаще всего к повреждению легких приводит трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), однако цельная кровь, эритроцитар-

ная масса, как и тромбомасса, могут инициировать запуск синдрома.

Частота развития TRALI значительно варьирует: от 1 случая на трансфузию 317 доз препарата до 1 на 19 411 доз. Отмечено, что риск значительно увеличивается, если отдельные компоненты крови приготовлены от многих доноров [13]. Имеются также отдельные наблюдения возникновения TRALI после переливания криопреципитата и введения иммуноглобулинов, гранулоцитов, стволовых клеток [5].

До настоящего времени не описано ни одного наблюдения легочного повреждения в связи с переливанием альбумина.

Однако эксперты FDA полагают, что истинная распространенность TRALI в значительной мере занижена вследствие того, что наличие одышки, гипоксемии, гипотензии, лихорадки и билатеральной инфильтрации, как правило, связывают с основной, тяжелой патологией пациента, а не с особенностями проводимой терапии [13].

Действительно, критерии диагностики TRALI во многом идентичны критериям СОПЛ/ОРДС, однако ключевыми моментами, позволяющими понять ситуацию, являются следующие из них:

- отсутствие проявлений СОПЛ до трансфузии,
- появление симптоматики в первые 6 ч после трансфузии,
- отсутствие временной связи с альтернативными причинами развития СОПЛ.

Между тем, наиболее надежным образом, диагноз может быть установлен при дополнении клинической симптоматики серологическими тестами.

В основе гипотезы патогенеза TRALI рассматривают наличие специфических факторов донора и реципиента. Полагают, что в 90% случаев возникновение синдрома связано с наличием антилейкоцитарных антител в переливаемых компонентах крови. Взаимодействие донорских антител с антигенами гранулоцитов крови реципиента и эндотелием завершается их активацией, выбросом комплекса воспалительных медиаторов (цитокин, молекул адгезии, монооксида азота, свободных радикалов) и запуском системной воспалительной реакции. Точкой приложения трансфузируемых антител, прежде всего, является система HLA-лейкоцитарных антигенов I–II классов.

Оказалось, что распространенность HLA-сенситизации коррелирует с числом беременностей и более высоким риском развития TRALI при переливании компонентов крови от доноров-женщин, имевших 2 беременности и более [12]. В ряде случаев развитие повреждения легких было обусловлено взаимодействием антител донора с *Human Neutrophil Antigen* (HNA-3a).

В случаях отсутствия доказательства наличия высокого титра антител к HLA или HNA в переливаемых препаратах крови в качестве факторов, активирующих нейтрофилы, расценивают нейтральные липиды (лизосфатидилхолины), являющиеся продуктами распада клеточных мембран, содержащиеся в эритроцитарной массе (ЭМ) или крови с давним сроком заготовки [9]. В реализации синдрома нельзя исключить и роль некоторых из провоспалительных цитокинов (TNF, IL-18, ИЛ-6), содержащихся в трансфузионных средах.

На основании наблюдений Silliman и соавт. [9] можно утверждать, что определяющими факторами риска со стороны реципиента являются сепсис, недавно выполненное хирургическое вмешательство, массивная трансфузия и назначение цитокинов с целью терапии основного заболевания. В данном случае речь идет о лицах, получавших высокие дозы IL-2 в комплексной терапии карциномы почки. Среди других факторов риска пациента рассматривают наличие онкогематологических заболеваний, сопутствующей сердечной патологии, терминальную стадию хронической почечной недостаточности [9, 10].

Синдром TRALI следует дифференцировать от отека легких, связанного с перегрузкой объема (гидростатический отек). Клинические и рентгенологические признаки в данном случае будут весьма схожими. В пользу TRALI и наличия повышенной сосудистой проницаемости будет свидетельствовать высокое содержание белка в лаважной жидкости (ЛЖ) – соотношение по белку ЛЖ/плазма более 0,65; нормальный уровень центрального венозного давления (ЦВД) или давления заклинивания капилляров легочной артерии; концентрация В-натрийуретического пептида менее 250 пг/дл; отсутствие позитивной динамики при прекращении инфузии; нормальная фракция изгнания или систолическое артериальное давление, не превышающее 160 мм рт. ст. [6].

Хотя частота TRALI с развернутой клинической картиной невелика, нельзя исключить менее выраженного неблагоприятного воздействия трансфузионных сред на функциональное состояние легких у пациентов в критических состояниях, которое может проявляться персистенцией воспалительной реакции в легких, снижением антиинфекционной резистентности и в конечном итоге ухудшением газообмена, а следовательно, и увеличением длительности искусственной респираторной поддержки и сроков восстановления функционального самообеспечения.

### **Пути профилактики дополнительного повреждения легких при проведении ИТТ у критических больных**

В свете современных представлений о роли системного воспаления при критических состояниях и патогенеза СОПЛ снижение потенциального риска дополнительного повреждения легких можно связывать с реализацией жесткого контроля над скоростью и объемом вводимой жидкости, а также разумным ограничением использования компонентов крови.

#### ***Адекватный мониторинг***

Аускультация легких и рентгенография грудной клетки по-прежнему остаются необходимыми методами диагностики отека легких.

Компьютерная томография позволяет объективно оценить наличие избыточной жидкости, но ее использование ограничивается как состоянием пациента, так и техническими возможностями большинства лечебных учреждений.

Динамический контроль ЦВД – достаточно доступный и необходимый метод контроля за ИТТ. Более надежным является прямое аппаратное измерение. ЦВД приблизительно соответствует давлению в правом предсердии (50–120 мм вод. ст., или 4–9 мм рт. ст.), которое в значительной мере определяется конечно-диастолическим объемом правого желудочка. У здоровых людей, как правило, работа правого и левого желудочков изменяется параллельно, поэтому ЦВД косвенно отражает и заполнение левого желудочка. К сожалению, на фоне дисфункции миокарда и повышенной проницаемости сосудов ЦВД далеко не всегда позволяет адекватно предсказать изменения волемического статуса пациента и преднагрузки и серьезно уступает по своему прогностическому значению волюметрическим параметрам гемодинамики. Тренды динамики ЦВД более информативны, чем однократное измерение. Определенную информацию можно получить и при оценке формы кривой ЦВД, которая соответствует процессу сердечного сокращения. Следует стремиться к поддержанию ЦВД в пределах 8–12 мм рт. ст.

Использование катетера Сван–Ганца позволяет проводить прямое постоянное измерение ЦВД и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), косвенно отражающего преднагрузку левых отделов сердца. Кроме того, катетер Сван–Ганца может быть использован для измерения сердечного выброса по методу болюсной термодилуции. При этом введение в правое предсердие определенного количества раствора, температура которого меньше температу-

ры крови больного, изменяет температуру крови, контактирующей с термистором в легочной артерии. Степень изменения обратно пропорциональна сердечному выбросу (СВ). Изменение температуры незначительно при высоком СВ и резко выражено, если СВ низок. Графическое отображение зависимости изменений температуры от времени представляет собой кривую термодилуции. СВ определяют с помощью компьютерной программы, которая интегрирует площадь под кривой термодилуции. Некоторые мониторы (Baxter Vigilance) выполняют автоматическое непрерывное измерение СВ. Между тем при целом ряде состояний отсутствуют убедительные данные о возможности метода улучшить клинический исход. Большинство специалистов полагают, что применение данной методики полезно у лиц с тяжелым шоком, требующим введения высоких доз адреномиметиков, или низкой фракцией изгнания (<45%).

Более современным методом мониторинга является транспульмональная термодилуция, реализованная в технологии PiCCO. Преимущество метода заключается в возможности непрерывного измерения СВ, определения внутригрудного объема крови и индекса внесосудистой жидкости легких.

В 2004 г. Hoefft предложил использовать следующие основные гемодинамические ориентиры в ходе анестезии и интенсивной терапии у больных, требующих инвазивного мониторинга гемодинамики:

- $AD_{\text{сред}} > 70$  мм рт. ст.;
- сердечный индекс (СИ)  $> 3$  л/мин/м<sup>2</sup>;
- ударный индекс (УИ)  $> 40$  мл/м<sup>2</sup>;
- глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО)  $> 680$  мл/м<sup>2</sup>;
- внутригрудной объем крови (ВГОК)  $> 850$  мл/м<sup>2</sup>;
- вариации ударного объема (ВУО)  $< 10\%$ ;
- внесосудистая вода легких (ВСВЛ)  $< 7$  мл/кг.

Применение этих ориентиров может оказаться решающим в выборе инфузионных сред, инотропной/вазопрессорной поддержки, проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), назначении диуретиков и почечной заместительной терапии. Доказано, что внедрение в практику отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) алгоритмов лечения, основанных на показателях гемодинамики, облегчает ведение больных и может улучшить клинический исход [1, 3].

В частности, показано, что минимизация объема вводимой жидкости больным с ОРДС не зависимо от типа вводимого раствора повышала онкотическое давление, снижало объем внесосудистой воды в легких и сокращала длительность ИВЛ (9 против 28 дней;  $p < 0,05$ ) [15].

Полезность этой стратегии была также подтверждена специальной рабочей группой по ОРДС в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании [36]. При ограничительном подходе к введению жидкости быстрее происходило повышение коэффициента оксигенации, снижение тяжести легочного повреждения, оцениваемого по шкале LIS, сокращалась длительность ИВЛ и пребывания в ОРИТ. Пациенты основной группы имели за 7 дней терапии небольшой отрицательный гидробаланс ( $-136 \pm 491$  мл), тогда как при либеральной стратегии последний составлял  $6992 \pm 502$  мл.

#### **Раннее включение энтерального пути введения жидкости**

Следует стремиться по возможности к более раннему энтеральному пути введения жидкости с помощью назогастрального или назоюнонального зонда. Начиная с 500 мл/сут и постепенно увеличивая количество жидкости/жидкой питательной смеси по мере усвоения, параллельно снижая инфузионный объем.

#### **Ограничение использования препаратов и компонентов крови**

В силу риска дополнительного повреждения легких показания к трансфузии ЭМ и СЗП должны быть строго

ограничены. Обязательное поддержание гематокрита выше 30%, согласно алгоритму целенаправленной терапии, вызывает сомнения и не имеет необходимого обоснования [24]. Адекватная доставка кислорода к тканям, прежде всего, обеспечивается объемом циркулирующей крови и приемлемым СВ. Показания к переливанию крови должны быть строго индивидуализированы, необходима оценка толерантности к анемии у конкретного пациента. В этом отношении определенным подспорьем служат данные ЭКГ, кислотно-основного состояния, содержания лактата крови.

Современные экспертные рекомендации предлагают в качестве триггерной точки для больных с синдромом гиперметаболизма уровень содержания гемоглобина в 70 и 80 г/л для пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, с дополнительной ориентацией на изменения ST-интервала и параметры транспорта кислорода [37]. Снижение  $ScvO_2 < 50\%$ ,  $PvO_2 < 25$  мм рт. ст., коэффициент экстракции кислорода более 50%, депрессия или подъем ST-интервала при восстановленном объеме циркулирующей крови и нормальном сердечном выбросе являются основанием для рассмотрения вопроса о трансфузии ЭМ.

Между тем даже при наличии доказательств развития тканевой гипоксии трансфузия ЭМ может не дать желаемого эффекта: увеличение доставки кислорода далеко не всегда сопровождается повышением его потребления.

Количество переливаемой ЭМ может быть также снижено в 4–6 раз за счет применения у пациентов ОРИТ эритропоэтинов. Оптимальным считается режим дозирования в 40 тыс. ЕД препарата вводимого подкожно, 1 раз в неделю [8]. Возможно, что определенную позитивную роль играет и способность эритропоэтина нейтрализовать эффекты некоторых из воспалительных медиаторов.

СЗП не является инфузионной средой, предназначенной для компенсации гиповолемии.

Трансфузия СЗП показана только при наличии доказательств коагулопатии потребления со снижением содержания факторов свертывания в сочетании с клинически манифестированным кровотечением или без такового перед инвазивными процедурами или оперативным вмешательством. Необоснованное введение СЗП является далеко небезобидным и повышает риск госпитальных инфекций: относительный риск бактериемии – 3,3 (1,3–6,6); вентилятор-ассоциированной пневмонии – 5,4 (2,7–10,7) [19].

В последние годы появляется все больше доказательств клинической пользы при применении ограничительной стратегии.

Так, внедрение в повседневную практику работы специального протокола ведения больных, получающих искусственную респираторную поддержку, включающего в себя ограничительную стратегию трансфузии ЭМ и СЗП, позволило снизить частоту развития СОПЛ с 28 до 10%, сократить длительность пребывания в ОРИТ с 10 до 7 дней и снизить общую летальность с 33 до 17% [16].

Результаты сравнения либерального подхода к использованию ЭМ у критических больных ( $Hb < 100$  г/л) и ограничительного ( $Hb < 70$  г/л) с последующим расчетом отношения шансов риска смерти – ОШ=1,57 (1,37–1,87) также служат весомым аргументом в пользу сужения показаний к трансфузии. Экстраполяция своих данных, выполненная авторами на масштаб страны (США), показала, что ограничительная стратегия только по ЭМ позволила бы сохранить 18 135 жизней среди пациентов ОРИТ [17].

Снижение летальности в результате рестрикции показаний к трансфузии ЭМ получено и у пациентов с тяжелой ожоговой травмой [20].

#### **Лейкоредукция**

Минимизация числа донорских лейкоцитов в трансфузионной среде достигается посредством центрифуги-

гирования или фильтрации. Доказано, что таким способом может быть удалено до 99% лейкоцитов. Введение лейкоцитредуцированной ЭМ не вызывает стимуляции системной воспалительной реакции и повышения содержания в крови пула провоспалительных цитокинов [18]. В ряде контролируемых исследований показано, что трансфузия лейкоцитредуцированных компонентов крови сопровождается снижением числа инфекционных осложнений, риска развития органной дисфункции и даже госпитальной летальности [4, 14].

При отсутствии возможности работать с лейкоцитредуцированной кровью, следует стремиться к использованию специальных лейкоцитарных фильтров.

### **Выбор оптимальных коллоидов**

Кристаллоиды свободно проникают через эндотелий и необходимы для восполнения внесосудистого объема. В условиях выраженной капиллярной «утечки» кристаллоиды покидают сосудистое русло гораздо быстрее, чем в норме, поэтому следует избегать введения их значительных объемов при ОРДС. Коллоиды достаточно быстро и эффективно восстанавливают объем циркулирующей крови и гораздо в меньшей степени способствуют гидратации интерстиция и клеточного сектора. В острый период критических состояний, сопровождающихся гиповолемией и выраженным системным повреждением, на первый план выходят такие эффекты коллоидных средств, как влияние на взаимодействие лейкоцитов и эндотелия, а также модулирующее влияние на комплекс медиаторов, контролирующего воспаление.

С этих позиций можно сформулировать ряд требований к оптимальному искусственному коллоиду:

- способность повышать коллоидно-осмотическое давление,
- минимальный риск «утечки»,
- длительный волевический эффект,
- снижение содержания молекул адгезии,
- управляемый реологический эффект,
- повышение потребления кислорода.

В наибольшей степени данным требованиям соответствуют растворы гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК). Показано, что снижение общего объема вводимой жидкости за счет ограничения кристаллоидов и повышения удельного веса коллоидов (ГЭК) в схеме ИТТ при обширных травматических операциях дало возможность значимого уменьшения количества тяжелых осложнений со стороны легких и сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде [35].

В серии сравнительных экспериментальных и клинических исследований доказано преимущество ГЭК перед кристаллоидами и другими искусственными плазмозаменителями в плане ограничения системной воспалительной реакции.

Так, в работах на животных доказана способность ГЭК ограничивать секрецию провоспалительных цитокинов циркулирующими макрофагами [21, 23, 30]. Инкубация эндотелиальных клеток пупочной вены с различными коллоидами в эксперименте "ex vivo" продемонстрировала более низкий (на 20–40%) уровень экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул при добавлении ГЭК по сравнению с декстраном, альбумином или модифицированным жидким желатином [23].

Изучение циркулирующих адгезивных молекул у пациентов с тяжелым сепсисом позволило Boldt и соавт. констатировать снижение их содержания в крови на фоне введения растворов ГЭК – 200/0,5, повышение коэффициента оксигенации, в то время как инфузия альбумина оказывала противоположный эффект [22].

В последующем эти же авторы отметили существенно большее снижение содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 и ИЛ-10, растворимых молекул адгезии (sILAM-1, sELAM-1) в раннем послеоперационном периоде при коррекции гиповолемии HES 130/0,4, чем у лиц с возмещением раствором Рингера или 5% альбумином [31, 33].

Оказалось, что растворы крахмалов способны ослаблять продукцию воспалительных медиаторов кишечника, как полагают, посредством ингибции ядерного фактора NF- $\kappa$ B [33].

Включение альбумина в схему ИТТ у критических больных с СОПЛ нам представляется неоправданным в силу нескольких обстоятельств.

Во-первых, его молекулярная масса составляет около 65 тыс. D, гораздо меньше, чем у крахмалов, а следовательно, существует больший риск уклонения через мембрану эндотелия. Имеющая место при критических состояниях гипоальбуминемия, прежде всего, связана с его потерями в интерстициальном секторе, вклад повышенного катаболизма или сниженного синтеза заметно меньше.

Во-вторых, способность альбумина к модуляции оксидантного стресса не имеет клинического значения, а сообщения о его влиянии на оксигенирующую функцию легких неоднозначны [22, 25, 31, 38]. Выраженность капиллярной «утечки» различна у отдельных больных и отличается в разные фазы болезни у одного и того же пациента. В этой связи невозможно стандартизировать время введения препарата, а значит, и признать метаанализ в качестве вершины доказательств. Неудивительно, что их выводы противоречат друг другу [27, 28]. С позиций методологии большего доверия заслуживают результаты недавно опубликованного многоцентрового проспективного исследования SAFE, демонстрирующего эквивалентность 4% альбумина и физиологического раствора у всей популяции пациентов ОРИТ. Нельзя не обратить внимание, что летальность в группе больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, получавших альбумин, оказалась статистически значимо выше, чем в контроле [29].

В-третьих, качество самого раствора альбумина может заметно отличаться у различных производителей, как и его используемая концентрация 4–25%.

И, наконец, при отсутствии убедительных доказательств целесообразности его включения в схему ИТТ у критических больных не может не смущать высокая стоимость препарата.

Средняя розничная стоимость 1 л 20% альбумина ("Bayer", США) доходит до 28 тыс. руб. (данные на 04.09.2007 г. с сайта [remedium.ru](http://remedium.ru)).

Инфузия альбумина будет физиологически обоснованной в одной ситуации при наличии выраженной гипопроteinемии (альбумин менее 20 г/л) и отсутствии признаков его «утечки» в интерстиций в условиях купирования системного воспаления.

## Заключение

ИТТ – неотъемлемый компонент интенсивной терапии большинства критических состояний – может быть причиной дополнительного повреждения легких. Наиболее уязвимым контингентом являются больные с синдромом тяжелой системной воспалительной реакции и острой дыхательной недостаточностью.

Снижение риска трансфузионного поражения легких может быть достигнуто посредством использования адекватного инвазивного мониторинга, предпочтительно в варианте технологии PiCCO, использования ограничительной по объему стратегии инфузии и минимизации применения компонентов и препаратов крови. Из искусственных коллоидов, с позиций современных знаний, предпочтение должно быть отдано растворам крахмалов. ГЭК с молекулярной массой 200/0,5 и 130/0,4 имеют потенциальное преимущество перед декстранами и в силу меньшего риска уклонения через мембрану, торможения секреции ключевых провоспалительных цитокинов и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз.

## Литература

1. Острый респираторный дистресс-синдром. Практическое руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда и В.Л.Кассия. М.: Литерра, 2007.
2. Asbaugh DG, Bigelow DB, Petty DB et al. Acute Respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; ii, 319–23.
3. Киров МЮ, Кузьков ВВ, Бьртнес ВЯ, Недашковский ЭВ. Мониторинг внесосудистой воды легких у больных с тяжелым сепсисом. *Анестезиол. и реаниматол.* 2003; 4: 41–5.
4. Vincent JL, Plagnereilli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 5(S): 96–101.
5. Moore SB. Transfusion – related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment and prognosis. *Crit Care Med* 2006; 5(S): 114–7.
6. Gajic O, Gropper M, Hubmayr G. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion – associated circulatory overload from transfusion – related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 5(S): 109–13.
7. Mair DC, Hircbler N, Eastlund T. Blood donor and component management strategies to prevent transfusion – related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 5(S): 137–43.
8. Stubbs J. Alternatives to blood product transfusion in the critically ill: Erythropoietin. *Crit Care Med* 2006; 5(S): 160–9.
9. Silliman CC, Bosbkov LA. Transfusion – related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101:454–62.
10. Guglin M, Dey C, Meny GM et al. Pulmonary edema after transfusion in a patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2003; 59: 475–9.
11. Popovsky MA, Abel MD, Moor SB. Transfusion – related acute lung injury associated with passive transfer of anti-leukocyte antibody. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 185–9.
12. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S et al. Prevalence HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 1999; 39: 103–6.
13. Slander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion – related acute lung injury. *Chest* 2005; 128: 598–604.
14. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA. Clinical outcomes following institution of the canadian universal leucoreduction program for red blood cell transfusion. *JAMA* 2003; 289: 1941–9.
15. Mitchell GP. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 990–8.
16. Yilmaz M, Afessa B, Hubmar R. et al. The effect of ventilation and transfusion protocols on prevention of acute lung injury in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34(12, Suppl): A85.
17. Sperry J, Frankel HI, Shafi S et al. restrictive transfusion trigger: the magnitude of cost-effectiveness using Markov modeling. *Crit Care Med* Ibit: A72.
18. Tucci M, Lacroix J, Toledano B. Inflammatory cytokines and blood cell (RBC) transfusion in critically ill children. *Crit Care Med* Ibit: A72.
19. Sarani B, Dunkman J, Sonnad S et al. Infusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* Ibit: A77.
20. Wabl W, Abrams K, Maggio PM et al. Targeting blood transfusion in the burn population. *Crit Care Med* Ibit: A51.
21. Chanand J, Ayala A, Cbaudry H. Influence of hydroxyethylstarch on inflammatory cytokine release following trauma and hemorrhagic shock. *Intensive Care Med* 1994(S1); 20: A325.
22. Boldt J, Muller M, Heensen M. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 385–91.
23. Dietrich H, Nobe B, Roitmund M. Influence different colloids on the expression of endothelial cell adhesion molecules. *Cheok* 1997; 7: A197.
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–77.
25. Martin G. RCT of furosemid with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33(5): 1681–7.
26. Руднов ВА, Зубарев АС, Бутров АВ. и др. Современная практика инфузионно-трансфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. Результаты многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования КРНСКО. *Интенсив. тер.* 2007; 1(9): 4–9.
27. Cochrane Injury Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systemic review of RCT. *BMJ* 1998; 317: 235–40.
28. Wilkes M, Navackis R. Patient survival after human albumin administration. *Ann Int Med* 2001; 135(3): 164–94.
29. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline fluid resuscitation in the ICU. *NEJM* 2004; 350: 2247–56.
30. Hoffmann J. Hydroxyethyl Starch (130 kD), but not crystalloid volume support improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002; 67: 401.
31. Lang K, Suttner S, Boldt J et al. Volume replacement with HES 130/0,4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anesth* 2003; 50: 1009–116.
32. Feig X, Hu Y, Ding J et al. Early treatment with HES 130\0,4 causes greater inhibition of pulmonary capillary leakage and inflammatory response than treatment instituted later in sepsis induced by cecal ligation and puncture in rats. *Ann Clin Lab Sc* 2007; 37: 49–56.
33. Lu R, Zhou Z, Xu J. Hydroxyethyl Starch exhibits anti-inflammatory effects in the intestines of endotoxemic rats. *Anesth Analg* 2006; 103: 149–55.
34. Boldt J, Scholborn T, Mayer S et al. The value of an albumin – based intravascular volume replacement strategy in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 191–9.
35. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complication: comparison of two perioperative fluid regimens. *Ann Surg* 2003; 238: 641–8.
36. The National Heart, Lung and Blood Institute ARDS clinical trials network. Comparison of two fluid – management strategies in acute lung injury. *NEJM* 2006; 354: 2564–75.
37. Madjdpour C, Spahn D. Allogenic red blood cell transfusion: efficacy, risks, alternatives and indication. *Br J Anesth* 2005; 95: 33–42.
38. Quillan G, Sharon BS, Martin G et al. Albumin influences total plasma antioxidant capacity in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 755–9.