



Purchase Mini review



Transfusion de plasma: produits–indications

Transfusion Clinique et Biologique

Volume 20, Issue 2, May 2013, Pages 47-54

Переливание плазмы: продукты – показания

Перевод А.С. Вобликовой



Переливание плазмы: продукты - показания

R. Djoudi

EFS Alsace, BP 36, 10, rue Spielmann, 67065 Strasbourg cedex, France

Disponible sur Internet le 12 avril 2013

Резюме

Использование препаратов плазмы во Франции выросло более чем на 40 % с 2002 года. Этот рост объясняется повышением безопасности трансфузий, снижением риска передачи патогенных агентов и восстановлением доверия врачей к продуктам крови. Донорская плазма подвергается дополнительным методам снижения инфекционных рисков (обеспечение безопасности) или иммунологических рисков (отбор доноров крови). Её применение при массивных трансфузиях претерпело значительные изменения в последние годы. Теперь рекомендуется проактивный подход, способствующий раннему и интенсивному использованию плазмы и основанный на заранее установленных протоколах. Назначение плазмы по другим показаниям должно основываться на биологических тестах и оценке риска кровотечения. Несмотря на регулярное обновление клинических рекомендаций, плазма иногда назначается с профилактической целью в ситуациях, когда биологические и/или клинические критерии не служат достаточным обоснованием. Кроме того, в этих рекомендациях подчеркивается, что плазму не следует использовать при дефиците факторов свёртывания, если доступны специфические концентраты, а также в качестве замещающего раствора. Необходимы дополнительные клинические исследования для оценки реальной пользы трансфузии плазмы и целесообразности применения концентратов коагулирующих фракций (фибриноген, протромбиновый комплекс).

Ключевые слова: Препараты плазмы; Свежезамороженная плазма; Массивная трансфузия; Кровотечения; Рекомендации; Коагулирующие фракции

Плазма была массово введена как терапевтический раствор 75 лет назад во время Второй мировой войны. Её можно получить из донации цельной крови или из донации методом афереза. В нескольких европейских странах и в



США свежемороженая плазма (СЗП) в большинстве случаев получается из донации цельной крови. 378 286 единиц СЗП, выданных во Франции в 2011 году, были получены из плазмы, заготовленной методом афереза, и составили около 12 % лабильных продуктов крови ¹(ЛПК), переливаемых ежегодно [1]. Использование СЗП регулярно растёт - как во Франции (более чем на 40 % в период с 2002 по 2012 год), так и в других странах, однако этот объём использования в пересчёте на число жителей значительно различается по странам (Таблица 1). Ряд авторов сообщают о необоснованном назначении и недостаточных дозах [2].

Таблица 1

Использование СЗП (свежемороженой плазмы) во Франции и за рубежом (2008 год) [13,14].

	Перелито (единиц)	СЗП	Перелито эритроцитарной массы (единиц)	Соотношение СЗП/ эритроцитарная масса (на 1 единицу СЗП)	Количество СЗП на 1000 жителей
Великобритания	294 223		2 218 146	1/7,5	4,81
Франция	327 105		2 270 823	1/6,9	5,11
Нидерланды	96 622		563 696	1/5,8	5,86
Италия	506 000		2 464 000	1/4,8	8,43
Германия	1 332 564		4 698 533	1/3,5	16,25
США	4 484 000		14 782 000	1/3,3	НД

НД: нет данных

Национальной особенностью является то, что терапевтические показания для этого продукта крови в течение 20 лет регулировались нормативным документом от декабря 1991 года [3], к которому в 2002 году добавились

¹ Примечание переводчика: лабильные продукты крови (produits sanguins labiles, PSL) - это термин, принятый во французской медицинской практике. Продукты, которые нельзя долго хранить и которые не подвергаются длительной обработке (в отличие от стабильных препаратов крови, например, альбумина, иммуноглобулинов, факторов свёртывания промышленного производства). К лабильным продуктам крови относятся: эритроцитарная масса, концентрат тромбоцитов, свежемороженая плазма, цельная кровь.



клинические рекомендации, разработанные под эгидой Национального агентства по безопасности лекарственных средств (ANSM, бывшее Французское агентство по безопасности санитарных продуктов здравоохранения). Поскольку нормативный документ был отменён в 2011 году, рекомендации, обновлённые в июне 2012 года междисциплинарной рабочей группой, представляют собой единственный ориентир по использованию препаратов плазмы [4].

В связи с совсем недавним обновлением рекомендаций по применению СЗП цель данной статьи, помимо дидактического аспекта, состоит лишь в том, чтобы выделить изменения, произошедшие с 2002 года.

1. Препараты плазмы, доступные во Франции в 2012 году

После исключения из списка разрешённых продуктов плазмы с дополнительной вирусной инактивацией в виде обработки метиленовым синим (СЗП-МС), 1 марта 2012 года тремя доступными в настоящее время формами гомологичной СЗП являются плазма, прошедшая карантинизацию (СЗП-К), СЗП-SD и плазма СЗП-ИА. Четвёртый тип плазмы (PLYO), получаемый лиофилизацией, заготавливается центром переливания крови вооружённых сил, но на сегодняшний день недоступен для гражданского применения (Таблица 2).

Таблица 2

Основные характеристики и способы применения гомологичной плазмы.

Параметр	PFC - Se	PFC - IA	PFC - SD	PLYO
Происхождение	Единичная	Единичная	Смесь (100 донаций)	Смесь (10 донаций)
Объём (в мл)	200 - 650	200 - 300	200	210
Способ обеспечения безопасности	Карантин	Амотосален облучением УФ-А	Растворитель + детергент	Амотосален облучением УФ-А +
Фактор VIII (в МЕ/мл)	$\geq 0,7$	$\geq 0,5$	$\geq 0,5$	$\geq 0,5$
Максимальный срок хранения (лет)	1	1	1	2
Температура хранения (°C)	≤ -25	≤ -25	≤ -25	+2 до +25
Время подготовки (в минутах)	$< 30^a$	< 30	< 30	< 6



Обязательная совместимость по системе ABO	Да	Да	Да	Нет
---	----	----	----	-----

^a Для СЗП объемом менее 400 мл.

Характеристики препаратов плазмы определяются нормативными документами [5]. Остаточное количество лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов должно быть соответственно равно или менее 1×10^4 лейкоцитов/л, 25×10^9 /л и 6×10^9 /л. Они должны быть использованы не позднее чем через шесть часов после размораживания (или восстановления). СЗП хранятся в замороженном виде при температуре -25°C или ниже в течение года после заготовки (год после приготовления для СЗП-SD). Концентрация фактора VIII, в силу лабильного характера этого фактора, позволяет подтвердить качество процесса приготовления, и в соответствии с нормативными требованиями эта концентрация должна быть равна или выше 0,5 МЕ/мл для СЗП-SD и СЗП-ИА (после размораживания) и равна или выше 0,7 МЕ/мл для СЗП-К. Эти плазмы должны содержать концентрацию фибриногена, равную или выше 2 г/л, что соответствует количеству около 0,4 г на единицу объемом 200 мл. Единый тариф на отпуск этих СЗП устанавливается постановлением министерства (97,21 € в 2011 году).

Термин «плазма с усиленной вирусной безопасностью», применяемый к плазме, отсылает к дополнительному методу (карантинизация или метод инактивации патогенов физико-химическим способом), цель которого повысить микробиологическую безопасность этого лабильного продукта крови. Различные методы инактивации патогенов активны в отношении оболочечных вирусов (ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, HTLV I/II, вирус Западного Нила, ЦМВ) [6], однако неэффективны в отношении безоболочечных вирусов (вирусы гепатитов А и Е, парвовирус B19). Ни один из этих методов не эффективен в отношении нового варианта болезни Крейтцфельда-Якоба.

Плазма - единственный продукт, способный заместить фактор V, протеин S, плазминоген и металлопротеазу A Disintegrin And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motifs, member 13 (ADAMTS 13), которая расщепляет фактор Виллебранда.



СЗП (не более 12) одного и того же вида и одной и той же группы по системе АВО могут быть смешаны после размораживания и объединены в один мешок. Это преобразование имеет смысл в обстоятельствах, когда можно предвидеть необходимость переливания больших объёмов плазмы (плазмаферез), и при отсутствии неотложной ситуации. В некоторых ситуациях (замещающее переливание крови, заполнение контура экстракорпорального кровообращения) плазма используется (с концентратом эритроцитов [КЭ]) для получения цельной крови, восстановленной из компонентов.

Переливание СЗП подчиняется правилам совместимости по системе АВО, которые должны соблюдаться (Рис. 1). Плазма АВ является «универсальной» плазмой, но, поскольку менее 4 % популяции доноров относится к группе АВ, её доступность ограничена. Переливание несовместимой плазмы (содержащей антитела анти-А и/или анти-В в высоких титрах) может вызвать гемолиз [7]. Недавние публикации сообщают о повышении, независимо от дозы, смертности пациентов, которым переливали совместимую, но не одногруппную плазму (например, СЗП группы А, перелитая реципиенту группы О) [8]. Тем не менее эта причинно-следственная связь остаётся спорной [9,10].

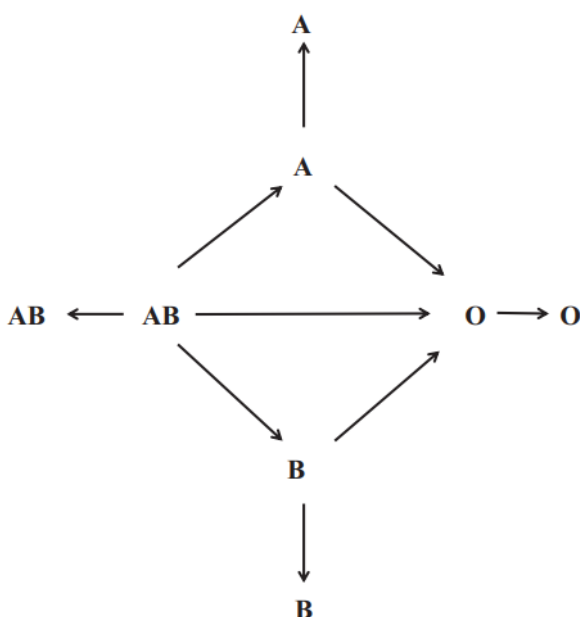


Рис. 1. Правила совместимости плазмы по системе АВО.



1.1. Le plasma sécurisé par quarantaine : PFC-Se

- plasma frais congelé sécurisé (свежезамороженная плазма, прошедшая карантинизацию - СЗП-К).

Обеспечение безопасности препаратов плазмы стало обязательным во Франции в 1992 году [11]. Использование плазмы, прошедшей карантинизацию, было прекращено в 2008 году, а затем вновь введено в 2011 году (вслед за исключением СЗП-МС, чтобы избежать перебоев в снабжении). Эта плазма замораживается не позднее чем в течение 24 часов после окончания заготовки. Концентрация факторов свёртывания близка к физиологическим нормам. Помещённая в карантин на минимальный срок 60 дней, она допускается к применению только после контроля соответствия результатов обязательных исследований донора крови при последующей донации. Это плазма, преимущественно используемая в Европе [12] и США [13] (в одних странах с карантинизацией, в других — без неё).

1.2. Plasma-SD: plasma frais congelé traité par solvant-détergent (свежезамороженная плазма, обработанная растворителем и детергентом).

Плазма-SD используется во Франции с 1992 года и очень широко в ряде стран. Замороженная в течение шести часов после заготовки, плазма, полученная методом афереза, размораживается, делится на порции и обрабатывается методом инактивации патогенов, сочетающим растворитель (три-н-бутилфосфат, TnTB) и детергент (Triton X100). Проводится исследование на парвовируса B19 методом молекулярной биологии, а антитела, содержащиеся в смеси, обеспечивают нейтрализацию некоторых вирусов (гепатит А). Во Франции партии состоят из 100 различных донаций. В других странах число донаций, составляющих партии, варьирует от 1520 до 2500 (донации цельной крови или афереза) [14]. Метод SD, в частности, снижает концентрацию протеина S в плазме; это снижение рассматривалось как возможная причина тромбозомболических осложнений [15]. Описанные случаи относились к пациентам, которым переливали большие объёмы плазмы-SD, изготовленной по методу, отличному от действующего во Франции и Европе [16]. Плазма-SD (Uniplas®), производимая компанией



Octapharma, позволяет отказаться от совместимости по системе ABO, но эта плазма не разрешена во Франции.

1.3. *Le PFC-IA* - plasma frais congelé inactivé par amotosalen (СЗП, инактивированная амотосаленом – СЗП-ИА).

Это единичная (индивидуальная) плазма, используемая во Франции уже несколько лет (решение от 28 марта 2007 года). Метод инаktivации патогенов основан на фотохимическом процессе, который сочетает синтетическое химическое соединение амотосален HCl (S59) с облучением УФ-А (320-400 нм). Амотосален обратимо встраивается в области спиралей ДНК и РНК, а последующее облучение УФ-А подавляет репликацию РНК и ДНК путём образования необратимых связей с нуклеиновыми кислотами. После удаления амотосалена (остаточное количество $\leq 2\text{мкМ}$) плазма замораживается в течение восьми часов после окончания заготовки. Этот метод инаktivации эффективен против широкого спектра вирусов (включая вирус чикунгуньи), паразитов (*Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Babesia microti*) и бактерий.

2. Другие формы препаратов плазм

2.1. *Le plasma lyophilisé : PLYO* (лиофилизированная плазма)

Это смесь не более чем десяти плазм, полученных методом афереза (исключительно групп А, В и АВ), обеспеченных дополнительной безопасностью (амотосален/УФ-А) и хранящихся при температуре $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ или ниже. После размораживания эти плазмы распределяются по стерильным стеклянным флаконам и подвергаются лиофилизации. Хранимая при температуре от $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$, эта плазма PLYO может использоваться в течение двух лет. Этап восстановления (процесс растворения лиофилизированной плазмы) с водой для инъекций занимает всего несколько минут. Хотя в процессе производства наблюдается потеря факторов свёртывания, в частности снижение факторов V и VIII на 20–25 %, содержание фибриногена идентично другим формам плазмы [17]. По сравнению со СЗП, плазма PLYO имеет преимущество в виде меньших логистических ограничений (температуры хранения), практически



немедленной доступности и не требует соблюдения совместимости по системе ABO.

Аутологичные продукты крови составили лишь 0,1 % перелитых продуктов в 2011 году. Хотя аутологичная СЗП упоминается в недавних рекомендациях ANSM, она используется редко и в исключительных случаях с гемостатической целью (тяжёлое кровотечение).

3. Трансфузионные риски

Нежелательные реакции при переливании СЗП, хотя и встречаются реже, чем связанные с другими лабильными продуктами крови, тем не менее регулярно наблюдаются и могут быть серьёзными: острое лёгочное повреждение, связанное с трансфузией (TRALI: transfusion-related acute lung injury) или отёк лёгких вследствие перегрузки объёмом, аллергические реакции, передача инфекционного агента [18,19].

Заявленная частота нежелательных событий у реципиентов (НСР), по данным Французской сети hémovigilance за период с 2000 по 2010 год, составляет 6,6 на 10 000 перелитых единиц [20]. Частота этих НСР может варьировать в зависимости от типа СЗП, как сообщает недавнее французское исследование, в котором наблюдается значимое различие при переливании СЗП-К (7 НСР/10 000) и СЗП-SD (1 НСР/10 000) [21].

Заболеваемость TRALI, связанными с иммунологическим конфликтом, значительно снизилась за последние два года во Франции (ни одного зарегистрированного случая в 2010 и 2011 годах при использовании СЗП). Это снижение является результатом дополнительных мер по отбору доноров крови. С 2010 года плазма происходит исключительно из донаций мужчин, нерожавших женщин или женщин, у которых исследование на антитела к человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) дало отрицательный результат.

4. Гемостатическая эффективность различных форм СЗП

Гемостатические качества *in vitro* различных форм СЗП считаются эквивалентными [23]. Все методы инактивации патогенов снижают концентрацию и/или функциональную активность некоторых плазменных



белков [6] в различных пропорциях в зависимости от используемого метода (фактор VIII и фибриноген - при методе ИА, протеин S - при методе SD). Однако концентрации факторов свёртывания и плазменных белков остаются в пределах, приемлемых по результатам регулярно проводимого контроля качества. Содержание и функциональные свойства металлопротеазы ADAMTS 13 сохраняются [23]. В немногочисленных рандомизированных исследованиях СЗП-SD [16,24-27] и СЗП-ИА [28,29] показали одинаковую клиническую эффективность по сравнению с нативной плазмой (необработанная, свежезамороженная плазма без дополнительных методов инактивации).

5. Использование препаратов плазмы

5.1. Использование и злоупотребление

Использование СЗП стало предметом многочисленных публикаций, однако для ряда показаний, при которых этот препарат часто назначают, не удалось установить достаточный уровень научных доказательств. Ограниченное число рандомизированных клинических исследований объясняет, что клинические рекомендации для некоторых показаний являются результатом профессионального соглашения. В исследовании, опубликованном в 2008 году, группа специалистов (в области гематологии и трансфузиологии) оценила качество пяти международных версий рекомендаций по использованию СЗП на основе набора критериев (ясность, строгость, организационные последствия) [30]. Эта оценка, хотя и спорная с методологической точки зрения, пришла к выводу, что ни одни рекомендации не могут считаться полными или правильно структурированными. Результат этого исследования частично объясняет ограниченное влияние этих рекомендаций на клиническую практику, поскольку ряд публикаций подчёркивает недостаточную осведомлённость врачей, назначающих трансфузию, в вопросах использования препаратов плазмы и целесообразность мер медицинского обучения [4]. Недавние аудиты показывают, что 30-50 % назначений считаются необоснованными и/или неадекватными (коррекция объёма циркулирующей крови, кровотечение без дефицита факторов свёртывания, дефицит факторов без



кровотечения) [31,32] как у взрослых, так и у детей [33]. Эти практики сохраняются [34], среди них назначение недостаточных терапевтических доз (< 10 мл/кг) с целью коррекции, без подтверждённого лабораторного эффекта, умеренно изменённых лабораторных показателей (отношение протромбинового времени пациента к контрольному $< 1,5$).

5.2. Лабораторный мониторинг

Лабораторные тесты позволяют диагностировать нарушения гемостаза и помогают оценить риск кровотечения. «Классические» плазменные тесты - протромбиновое время (ПВ) или протромбиновый индекс (ПИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и определение фибриногена — обычно используются для определения показаний к назначению СЗП. Значения ПВ и АЧТВ выражаются в сравнении с показателями контроля. Удлинение ПВ (в 1,5 раза по сравнению с контролем, что соответствует $\text{ПИ} \leq 40\%$), удлинение АЧТВ (в 1,8 раза по сравнению с контролем) и уровень фибриногена ниже 1 г/л биологически отражают риск кровотечения. Порог 30 % от нормального значения факторов свёртывания считается достаточным с гемостатической точки зрения.

Уровень фибриногена 1 г/л был признан критическим порогом для этого фактора [35]. Этот предел достигается [36] после потери 142 %* массы крови - раньше, чем критические пороги тромбоцитов (50 г/л) или других факторов свёртывания (30 %), которые достигаются лишь при потере более 200 %. Уровень фибриногена быстро снижается при тяжёлых травмах вследствие потребления, разведения и малого резерва этого фактора в организме (в среднем 10 г у взрослого) [37]. Поскольку фибриноген является ключевым элементом прочности сгустка, этот минимальный порог ставится под сомнение в ситуациях тяжёлых кровотечений. Целевое значение, рекомендуемое консенсусными конференциями, составляет 1,5-2 г/л [38], а при акушерских кровотечениях - даже выше 2 г/л [39,40], поскольку снижение фибриногена является ранним критерием тяжести кровотечения.

В ситуации геморрагической неотложности сроки получения результатов лабораторных тестов, выполненных в лаборатории (> 60 мин) [41], ограничивают их ценность в клинических ситуациях, которые быстро



меняются с точки зрения гемостаза. Устройства для локальной лабораторной диагностики (point of care tests) являются логичной альтернативой при ведении массивных кровотечений (трансплантация печени, сердечно-сосудистая хирургия или акушерские кровотечения). Среди этих методов локальной лабораторной диагностики несколько исследований [42] показывают значимое влияние тромбоэластограмм (TEG® и ROTEM®) на снижение потребления лабильных продуктов крови и кровопотери. Эти методы особенно чувствительны к изменениям уровня фибриногена и числа тромбоцитов. Использование мониторов лабораторной диагностики «у постели больного», интегрированных в алгоритмы принятия решений при массивных трансфузиях, могло бы способствовать более адаптированной трансфузионной терапии [43], учитывая, что влияние такого использования на снижение смертности ещё предстоит оценить.

*«потеря 142 % массы крови» - в оригинале *perte de 142 % de la masse sanguine*. Цифра выглядит необычно (более 100 %), но, вероятно, имеется в виду потеря, выраженная в процентах от исходного объёма, накопленная за счёт продолжающегося кровотечения и возмещения.

5.3. Основные показания к применению препаратов плазмы

5.3.1. При геморрагическом шоке и массивной трансфузии

Именно в этом показании подход, несомненно, претерпел наибольшую эволюцию (Таблица 3). Массивную трансфузию можно определить как переливание более десяти КЭ (концентрат эритроцитов) за 24 часа. У пациентов с политравмой нарушения свёртывания возникают рано (в первые часы) и коррелируют с тяжестью повреждений и сложными механизмами*. Кровотечение является причиной смерти в 40 % случаев, а у 25 % тяжело травмированных пациентов имеются нарушения гемостаза [44]. Эта коагулопатия при политравме является не только следствием разведения из-за снижения факторов свёртывания и влияния на гемостаз гипотермии и метаболического ацидоза. Тканевые повреждения (вследствие экспозиции тканевого фактора и коллагена) активируют каскад свёртывания, вызывая потребление факторов. Состояние шока и гипоперфузия повышают экспрессию тромбомодулина, который активирует протеин С



(физиологический ингибитор свёртывания) с антикоагулянтным и профибринолитическим эффектом.

**«сложными механизмами» - в оригинале à de mécanismes complexes. Возможно, речь идет о сочетании нескольких взаимосвязанных патофизиологических процессах: разведение и потребление факторов свертывания, гипотермия, метаболический ацидоз, гипоперфузия и т.д. – взаимно усиливающие друг друга процессы, характерные для травматической коагулопатии.*

Таблица 3

Терапевтические показания к применению препаратов плазмы (клинические рекомендации — ANSM, июнь 2012 г.).

Показания	Уровень доказательности ^a
Геморрагический шок и состояния риска массивного кровотечения	C
При кардиохирургических операциях в случае сохраняющегося микроциркуляторного кровотечения и дефицита факторов свёртывания	Экспертный консенсус
Кровотечение умеренной интенсивности, мало прогрессирующее или контролируемое, ориентированное в первую очередь на лабораторные тесты	C
В нейрохирургии при отсутствии массивной трансфузии (ПВ < 50 % при мониторинге пациента с черепно-мозговой травмой и < 60 % для установки датчика внутричерепного давления)	Экспертный консенсус
ДВС-синдром в акушерстве, когда этиотропное лечение не позволяет быстро контролировать кровотечение	Экспертный консенсус
ДВС-синдром с резким падением уровня факторов свёртывания	B
Тромботическая микроангиопатия (ТТП и ГУС)	B
При тяжёлой передозировке АВК (при отсутствии концентрата протромбинового комплекса)	B

^a Уровень доказательности: А (установленное научное доказательство); В (научное предположение); С (низкий уровень научной доказательности); Экспертный консенсус (мнение экспертов при отсутствии или недостаточности данных в литературе).

Прогресс в понимании патофизиологии этого процесса и ретроспективный анализ данных гражданских и военных травматологических центров привели к пересмотру выжидательной и количественно недостаточной трансфузионной тактики. Именно это наблюдение - «Недостаточно, недостаточно рано» - в отношении поступления плазмы привело при тяжёлых политравмах и, по аналогии, при массивных трансфузиях к



проактивной тактике, основанной на заранее установленных протоколах терапевтического ведения. Именно опыт, извлечённый из недавних вооружённых конфликтов, изменил терапевтические схемы, действовавшие до тех пор, в пользу более агрессивной терапевтической тактики [45]. Трансфузионная стратегия состоит в том, чтобы отдавать предпочтение протоколам принятия решений (formula-driven), а не зависеть от результатов лабораторных исследований (lab-driven). Она предполагает, что координация между клиническими службами (и трансфузионными пунктами/депо крови), участвующими в оказании помощи, должна быть чётко определена, чтобы обеспечить быстрое и в достаточном объёме предоставление СЗП и других продуктов крови (пакетов).

Если раннее переливание СЗП улучшает выживаемость пациентов с политравмой, то обоснованность «идеального соотношения» СЗП/КЭ является более дискуссионной [46]. Так, выводы первых исследований о пользе высоких соотношений СЗП/КЭ (1:1) были оспорены с методологической точки зрения. Анализ данных, собранных при оказании помощи раненым в боевых условиях (Афганистан, Ирак), имел несколько источников систематической ошибки. Оказалось, что польза от высоких соотношений относилась к менее тяжело поражённым раненым, которым помощь была оказана в короткие сроки и которые выжили, тогда как наиболее тяжело раненные умирали до того, как переливание плазмы становилось возможным (систематическая ошибка выживших). С тех пор были проведены другие ретроспективные исследования, и метаанализ шести опубликованных исследований (из которых пять — в гражданских условиях), охватывающий 1885 пациентов, которым была проведена массивная трансфузия и которые были разделены по тяжести травмы, подтверждает пользу высоких соотношений в снижении смертности. Однако этот метаанализ не выявляет различий между группами пациентов, которым переливали плазму в соотношении СЗП/КЭ 1:1 или 1:2 [45]. В этом анализе пациенты, умершие до поступления или вскоре после него, были исключены, чтобы уменьшить систематическую ошибку, связанную с задержкой переливания плазмы.



Определение наиболее обоснованного соотношения СЗП/КЭ является предметом текущих исследований. Проводимое в настоящее время многоцентровое клиническое исследование с участием 580 пациентов (PROPPR- Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios - американское многоцентровое исследование) имеет цель оценить влияние на смертность через 24 часа и через 30 дней соотношений СЗП/КЭ 1:1 против 1:2. Использование СЗП не лишено трансфузионных рисков, и, следовательно, агрессивная стратегия должна применяться с разумной осторожностью, поскольку при отсутствии массивной трансфузии необоснованное переливание плазмы увеличивает эти риски, не улучшая выживаемость [47].

Переливание СЗП плохо подходит для ведения пациентов с политравмой в условиях неотложности или на догоспитальном этапе: длительное время подготовки, срок использования в течение шести часов, умеренное содержание фибриногена. Другие замещающие продукты, такие как концентраты фибриногена, концентраты протромбинового комплекса (КПК) или фактора XIII, применялись, однако крупные рандомизированные контролируемые клинические исследования ещё предстоит завершить, чтобы с уверенностью оценить соотношение риск (тромботические осложнения)/польза (улучшение выживаемости пациентов). В настоящее время проводятся два австрийских многоцентровых исследования (FINTIC и RETIC), включающих соответственно 60 и 200 пациентов, для оценки целесообразности применения этих концентратов факторов свёртывания на догоспитальном этапе. Что касается плазмы PLYO, то она могла бы - если бы было снято ограничение на строго военное применение - стать альтернативой (простота транспортировки и восстановления, универсальная совместимость по системе АВО, качественное содержание факторов свёртывания, включая фибриноген).

Остаётся вопрос: есть ли место для цельной крови? Поиск соотношения СЗП/КЭ 1:1 (и добавление одной единицы тромбоцитов 1:1:1) делает такой вопрос закономерным. Однако этот вариант наталкивается на серьёзные препятствия: сложности управления и доступности, иммунологический риск, качественные критерии различных компонентов единицы цельной крови.



5.3.2. При гепатоцеллюлярной недостаточности

Печень является местом синтеза большинства факторов свёртывания. Казалось бы рациональным, рассматривать снижение факторов свёртывания, нарушающее классические лабораторные тесты (ПТИ < 40 %), как единственный критерий, оправдывающий заместительную терапию плазмой. Нарушения гемостаза при гепатоцеллюлярной недостаточности более сложны и вызывают изменения как геморрагического характера (снижение факторов свёртывания), так и прокоагулянтного (снижение протеинов С и S, антитромбина...). Таким образом создаются условия для хрупкого и нестабильного гемостатического равновесия [48]. Переливание плазмы при отсутствии кровотечений не оправдано для коррекции этих лабораторных нарушений: благоприятное влияние на профилактику риска кровотечения не было выявлено, и такое переливание редко позволяет нормализовать ПТИ [49].

5.3.3. При трансплантации печени

Использование СЗП при трансплантации печени остаётся весьма неоднородной практикой в зависимости от трансплантологической бригады. Ретроспективное исследование опыта Массикотта, в котором 79,6 % из 500 реципиентов трансплантата не получали ни одного лабильного продукта крови [50], побуждает к переосмыслению практики трансплантологических бригад. То, что хирургические вмешательства начинают, не корректируя лабораторные нарушения (или не пытаясь их корректировать), несомненно, объясняет снижение потребности в СЗП в последние годы.

5.3.4. В кардиохирургии

В кардиохирургии рандомизированные исследования, но с небольшим числом пациентов, не выявляют пользы от профилактического применения СЗП для предотвращения кровопотери через 24 часа [51,52]. В периоперационном периоде ведение кровотечений на практике является весьма эмпирическим, и подходы различаются в зависимости от бригады. Выявление пациентов с высоким риском кровотечения и обеспечение лабораторного мониторинга позволяют предвидеть потребность в продуктах крови и скорректировать трансфузионную стратегию. Недавно рандомизированное двойное слепое исследование (плацебо против концентрата фибриногена) в рамках хирургии аорты, на 60 пациентах,



показало значимое снижение в группе, получавшей концентрат фибриногена, числа перелитых лабильных продуктов крови (в среднем 2 против 13, $p < 0,001$) и СЗП (в среднем 0 против 8, $p < 0,001$) [53]. Возникновение микроциркуляторного кровотечения и нарушение лабораторных тестов (ПВ $> 1,5$ или АЧТВ $> 1,8$ при нормальном тромбиновом времени, или факторы свертывания ≤ 40 %) оправдывают назначение СЗП.

5.3.5. При диссеминированном внутрисосудистом свёртывании (ДВС)

Не существует стандартной процедуры в отношении использования плазмы в лечении и ведении ДВС, поскольку рациональным лечением является лечение основного заболевания. Сохранение акушерского кровотечения, несмотря на это лечение, требует применения переливания СЗП или даже фибриногена для поддержания уровня этого фактора выше 2 г/л. Использование СЗП (10-15 мл/кг) показано при кровотечении или необходимости инвазивной процедуры в сочетании с лабораторными нарушениями (ПИ < 35 – 40 % и уровень фибриногена < 1 г/л).

5.3.6. Плазмаферез и тромботические микроангиопатии (ТМА)

Плазмаферез используется по многим показаниям, чаще всего для удаления врожденного компонента, как правило, антител. Плазма является рациональным и эффективным выбором для лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) [54] и атипичного ГУС (гемолитико-уремического синдрома, вызванного функциональным дефицитом белков-регуляторов комплемента: факторов H, I, CD46). Ежедневный плазмаферез с 40–60 мл/кг СЗП позволяет, с одной стороны, удалить антитела или дефектные белки, а с другой - восполнить дефицитный белок. ТТП возникает вследствие дефицита активности протеазы ADAMTS13, функция которой заключается в расщеплении мультимерных форм фактора фон Виллебранда с очень высокой молекулярной массой (CBMM-vWF). Хотя СЗП-SD, в силу её обеднения CBMM-vWF, иногда предпочитают, доказательств того, что эта более низкая концентрация является терапевтическим преимуществом, недостаточно. Все формы СЗП, доступные в настоящее время, обладают сопоставимой клинической эффективностью в лечении ТТП (концентрация и



функциональное качество протеазы ADAMTS 13). После повторных сеансов плазмафереза, проводимых преимущественно с коллоидами, могут возникать нарушения свёртывания; в этом случае показано использование СЗП в качестве заместительной терапии.

5.3.7. При кровотечениях, вызванных передозировкой АВК (anti-vitamines K)

Витамин К внутривенно является эффективным и безопасным средством, однако его терапевтический эффект отсрочен [55]. Неотложное лечение тяжёлых кровотечений основано на концентрате протромбинового комплекса (КПК: Kanokad®, Octaplex®), который содержит витамин-К-зависимые факторы (II, VII, IX и X). КПК легко доступен, его терапевтический эффект быстр, концентрация факторов в нём высока [56]. Поэтому нерационально в качестве первой линии назначать СЗП, применение которого можно рассматривать только при отсутствии специфического концентрата. Эффект 10-15 мл/кг СЗП на международное нормализованное отношение (МНО) скромный, как показывает исследование Demeuere (среднее МНО 2,8 до и 2,4 после КПК) [56]. В этом исследовании целевой показатель (МНО < 1,5) при такой дозе был достигнут лишь у 20 % пациентов группы СЗП.

5.3.8. При компенсации изолированных дефицитов факторов свёртывания

Плазма эффективна для компенсации дефицита факторов свёртывания, для которых специфических концентратов не существуют [57] или недоступны, в ситуациях кровотечений или риска кровотечений. Объёмы СЗП для переливания из расчёта 15 мл/кг позволяют в среднем повысить уровень фактора на 25–30 %. Однако назначаемые объёмы существенны у нормоволемических пациентов. Эти трансфузии необходимо повторять в зависимости от периода полувыведения компенсируемого фактора и адаптировать в зависимости от геморрагического контекста. Различные формы СЗП (СЗП-К, ИА и SD) эффективны для коррекции этих дефицитов [26,28,58].

5.3.9. Особенности у новорождённых

Уровень факторов свёртывания ниже 20 % у недоношенного ребёнка сроком менее 29 недель в критическом состоянии является показанием к



переливанию СЗП даже при отсутствии клинических признаков кровотечения.

6. Заключение

Плазма - это продукт крови, получаемый путём фракционирования цельной крови человека, и как таковое её применение может вызывать нежелательные реакции, иногда серьёзные, у реципиентов. Несмотря на методы обеспечения безопасности, риск вирусной передачи (гепатит Е, гепатит А, парвовирус В19) не может быть полностью исключён. Поэтому её применение должно тщательно взвешиваться. Переливание СЗП показано при возникновении или сохранении признаков кровотечения и должно основываться на результатах лабораторных тестов свёртывания. Напротив, при ведении политравм и при массивных трансфузиях рекомендуется раннее введение СЗП с целевым соотношением СЗП/КЭ от 1:1 до 1:2. Уровень фибриногена является независимым предиктором смертности, и введение концентрата фибриногена в дополнение к СЗП может оказаться необходимым при тяжёлых кровотечениях для поддержания уровня фибриногена выше 1,5-2 г/л.

Заявление о конфликте интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данной статьёй.

Список литературы

- [1] Rapport activité de l'EFS. Année 2011. <http://www.dondusang.net/rewrite/article/4900/l-efs/publications/feuilletez-en-ligne-le-rapport-d-activite2011-de-l-efs.htm?idRubrique=790>
- [2] Kakkar N, Kaur R, Dhanoa J. Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice: results of an outcome audit. Transfusion Med 2004;14:231–5.
- [3] Arrêté du 13 juillet 2011 abrogeant l'arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé. Journal Officiel, 23 juillet 2011, texte 18.
- [4] Recommandations de l'ANSM sur le plasma thérapeutique, juin 2012. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Transfusion-de-plasma-therapeutique-Produits-indications-Actualisation2012-des-recommandations-Point-d-info>
- [5] Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labile. Journal Officiel, 28 novembre 2010, texte 12.
- [6] Rock G. A comparison of methods of pathogen inactivation of FFP. Vox Sang 2011;100:169–78.



- [7] Sachs UJ. Non-infectious serious hazards in plasma transfusion. *Transfus Apher Sci* 2010;43:381–6.
- [8] Shanwell A, Andersson TML, Rostgaard K, Edgren G, Hjalgrim H, Norda R, et al. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. *Vox Sang* 2009;96:316–23.
- [9] Inaba K, Branco BC, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, et al. Impact of ABO-Identical vs ABO-compatible non identical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg* 2010;145:899–906.
- [10] Taraldsrud E, Kjollesdal KS, Pripp AH, Solheim BG. ABO identical versus ABO compatible plasma transfusions. *Vox Sang* 2012;103:177–8.
- [11] Arrêté du 30 décembre 1992 interdisant la délivrance d'un produit sanguin humain à usage thérapeutique. *Journal Officiel*, NOR: SANP9203357A.
- [12] The collection, testing and use of blood and blood components in Europe. 2008Report. Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe, May 2011.
- [13] Report of the US Department of Health and Human Services. The 2009 national blood collection and utilization survey report 2011. Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
- [14] Hellstern P, Solheim BG. The use of solvent/detergent treatment in pathogen reduction of plasma. *Transfus Med Hemother* 2011;38:65–70.
- [15] Flamholz R, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. Study of three patients with thrombotic thrombocytopenic purpura exchanged with solvent/detergent-treated plasma: is its decreased protein S activity clinically related to their development of deep venous thromboses. *J Clin Apher* 2000;15:169–72.
- [16] Williamson LM, Llewelyn CA, Fisher NC, Allain JP, Bellamy MC, Baglin TP, et al. A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999;39:1227–34.
- [17] Martinaud C, Civadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes AV, Sailliol A. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology* 2012;117:339–46.
- [18] Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion* 2012;52, 65S–79S.
- [19] Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion* 2012;52:160–5.
- [20] Rapport d'activité hémovigilance 2011. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Juillet 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf
- [21] Bost V, Odent-Malaure H, Chavarin P, Benamara H, Fabrigli P, Garraud O. A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France. *Vox Sang* 2013, <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12007>.
- [22] Funk MB, Lohmann A, Guenay S, Henseler O, Heiden M, Hanschmann KM, et al. Transfusion-transmitted bacterial infections - haemovigilance data of German blood establishments (1997–2010). *Transfus Med Hemother* 2011;38:266–71.
- [23] Hacquard M, Lecompte T, Belcour B, Geschier C, Jacquot C, Jacquot E, et al. Evaluation of the hemostatic potential including thrombin generation of three different therapeutic pathogen-reduced plasmas. *Vox Sang* 2012;102:354–61.



- [24] Bartelmaos T, Chabanel A, Léger J, Villalon L, Gillon MC, Rouget C, et al. Plasma transfusion in liver transplantation: a randomized, doubleblind, multicenter clinical comparison of three virally secured plasmas. *Transfusion* 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03895.x>.
- [25] Lerner RG, Nelson J, Sorcia E, Grima K, Kancherla RR, Zarou-Naimo CM, et al. Evaluation of solvent/detergent-treated plasma in patients with a prolonged prothrombin time. *Vox Sang* 2000;79:161–7.
- [26] Horowitz MD, Pehta JC. SD plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. 25th Congress of the International Society of Blood Transfusion. Oslo, Norway, June 27–July 2, 1998. *Vox Sang* 1998;74, abstract 6.
- [27] Freeman JW, Williamson LM, Llewelyn C, Fisher N, Allain JP, Bellamy M, et al. A randomized trial of solven/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during orthotopic liver transplantation. 25th Congress of the International Society of Blood Transfusion. Oslo, Norway, June 27–July 2, 1998. *Vox Sang* 1998;74, abstract 5.
- [28] Mintz PD, Bass NM, Petz LD, Steadman R, Streiff M, McCullough J, et al. Photochemically treated fresh frozen plasma for transfusion of patients with acquired coagulopathy of liver disease. *Blood* 2006;107:3753–60.
- [29] Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2006;46:1693–704.
- [30] Iorio A, Basileo M, Marchesini E, Materazzi M, Marchesi M, Esposito A, et al. The good use of plasma. A critical analysis of five international guidelines. *Blood Transfus* 2008;6:18–24.
- [31] Vlaar AP, in der Maur AL, Binnekade JM, Schultz MJ, Juffermans NP. A survey of physicians' reasons to transfuse plasma and platelets in the critically ill: a prospective single-centre cohort study. *Transfus Med* 2009;19:207–12.
- [32] Luk C, Eckert KM, Barr RM, Chin-Yee IH. Prospective audit of the use of fresh-frozen plasma, based on Canadian Medical Association transfusion guidelines. *Can Med Assoc J* 2002;166:1539–40.
- [33] Puetz J, Witmer C, Huang YS, Raffini L. Widespread use of fresh frozen plasma in US children's hospitals despite limited evidence demonstrating a beneficial effect. *J Pediatr* 2012;160:210–5.
- [34] Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011;51:62–70.
- [35] Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987;67:365–8.
- [36] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81:360–5.
- [37] Callum JL, Rizoli S. Plasma transfusion for patients with severe hemorrhage: what is the evidence? *Transfusion* 2012;52, 30S–7S.
- [38] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, FernándezMondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2012;114:R52.
- [39] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266–73.



- [40] Sørensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol* 2010;149:834–43.
- [41] Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G, Samama CM. Pointof-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009;101:394–401.
- [42] Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. A prospective randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531–47.
- [43] Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev* 2012;26:1–13.
- [44] Brohi K, Singh J, Mischa H, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2003;54:1127–30.
- [45] Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2012.07.193>.
- [46] Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, Arnold D, Lim W, Crowther MA, et al. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. *Crit Care Med* 2011;39:1507–13.
- [47] Sambasivan CN, Kunio NR, Nair PV, Zink KA, Michalek JE, Holcomb JB, et al. High ratios of plasma and platelets to packed red blood cells do not affect mortality in nonmassively transfused patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2011;71:S329–36.
- [48] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553–8.
- [49] Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413–25.
- [50] Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, et al. Transfusion rate for 500 consecutive liver transplantations: experience of one liver transplantation center. *Transplantation* 2012;93:1276–81.
- [51] Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DBL, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004;26:139–52.
- [52] Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012;52:1673–86.
- [53] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:40–50.
- [54] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393–7.



- [55] Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469–73.
- [56] Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PFW. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 2010;99:251–60.
- [57] Rideau C, Gaertner E, Blay M, Trojani C, Toulon P. Successful management of fresh-frozen plasma transfusion therapy based upon clinical symptoms for total knee arthroplasty in a patient with severe factor V deficiency. *Haemophilia* 2010;16:381–3.
- [58] de Alarcon P, Benjamin R, Dugdale M, Kessler C, Shopnick R, Smith P, et al. Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S-59) photochemical pathogen inactivation: transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies. *Transfusion* 2005;45:1362–72.