

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ КРОВОПОТЕРИ

Ф.Н. Карпенко¹, А.В. Новик¹, Е.Д. Расюк¹, В.В. Пасюков¹, В.Н. Бордаков¹, Т.В. Ваганова¹, О.В. Карпенко²

ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» Минздрава Республики Беларусь¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь²

E-mail: rnpc@blood.by

УДК 616-005.1:615.38-06-084

Ключевые слова: острая акушерская тяжелая кровопотеря, лейкодеплецированные и патогенредуцированные компоненты крови.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Ф.Н. Карпенко, А.В. Новик, Е.Д. Расюк, В.В. Пасюков, В.Н. Бордаков, Т.В. Ваганова, О.В. Карпенко. Медицинская профилактика осложнений при трансфузионной терапии тяжелой кровопотери. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 2, С. 1048–1056.

В статье проведен анализ современного подхода к трансфузионной терапии острой акушерской кровопотери. Представлены особенности заготовки лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови, и определены показания к их применению при тяжелой акушерской кровопотере. Показано, что патогенредукция компонентов крови приводит к снижению содержания факторов свертывания (фактор свертывания VIII, фибриноген в свежемороженой плазме) на 20–30 %, активности и количества тромбоцитов на 15–20 % в концентрате тромбоцитов, не влияет на морфологическую полноценность тромбоцитов. Рассчитан «пакет» компонентов крови для оказания экстренной трансфузионной терапии при акушерском кровотечении. Определена потребность в данном количестве компонентов крови – 2,3 «пакета»

на 1000 родов. Предложенные «пакеты экстренной акушерской помощи» и организация централизованной их доставки в лечебные организации здравоохранения обеспечивают высокую степень готовности службы крови к соблюдению правила «золотого часа» для оказания помощи при остром тяжелом акушерском кровотечении и минимизирует при их использовании посттрансфузионные реакции и осложнения.

Учитывая высокую себестоимость патогенредуцированных компонентов крови, определено применение их в клинической практике декретированным контингентам реципиентов: при трансплантации органов и тканей, в неонатологии, онкогематологии и реципиентам «множественных трансфузий крови, ее компонентов», в кардиохирургии и акушерской практике.

MEDICAL PREVENTION OF POST-TRANSFUSION COMPLICATIONS AFTER TRANSFUSION THERAPY APPLIED IN CASE OF SEVERE OBSTETRIC BLOOD LOSS

F.N. Karpenko¹, A.V. Novik¹, E.D. Rasyuk¹, V.V. Pasyukov¹, V.N. Bordakov¹, T.V. Vaganova¹, O.V. Karpenko²

State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

E-mail: rnpc@blood.by

Key words: acute obstetric heavy blood loss, leukodepleted and pathogen-reduced blood components.

FOR REFERENCES. F.N. Karpenko, A.V. Novik, E.D. Rasyuk, V.V. Pasyukov, V.N. Bordakov, T.V. Vaganova, O.V. Karpenko. Medical prevention of post-transfusion complications after transfusion therapy applied in case of severe obstetric blood loss. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1048–1056.

The article presents an analysis of the modern approach to the treatment of acute obstetric hemorrhage. Some features of the preparation of leukodepleted and pathogen-reduced blood components are shown and indications for use in severe obstetric blood loss are determined.

It has been shown that the pathogen reduction of blood components leads to a decrease the level of coagulation factors (coagulation factor VIII, fibrinogen in fresh frozen plasma) by 20–30 %, the activity and number of platelets by 15–20 % in platelet concentrate, does not affect the morphological usefulness of platelets. A "package" of blood components for the provision of emergency transfusion therapy for obstetric bleeding has been calculated. The need for a given

quantity of blood components was determined – 2.3 "packages" per 1000 births. The proposed "emergency obstetric care packages" and the organization of their centralized delivery to medical healthcare organizations ensure a high degree of readiness of the blood service to comply with the "golden hour" rule for treating acute severe obstetric hemorrhage and minimize post-transfusion reactions and complications when using them.

Pathogen-reduced blood components are expensive. Therefore, their use in clinical practice is indicated for the decreed contingents of recipients: for organ and tissue transplantation, in neonatology, oncohematology and for recipients with "multiple transfusions of blood, its components", in cardiac surgery and obstetric practice.

Введение

В акушерской практике кровотечения продолжают оставаться наиболее серьезной проблемой, так как среди причин материнской летальности они составляют 20–25%, как конкурирующая причина – 42 %, как фоновая – 78 % [1, 2]. По данным ВОЗ в год от кровотечений погибают 125 000 женщин. Организация эффективной системы оказания медицинской помощи при кровопотере является одной из приоритетных задач в снижении материнской заболеваемости и смертности для национальных систем здравоохранения [3, 4]. Современный арсенал средств профилактики и лечения акушерских кровотечений, этапность и последовательность оказания экстренной помощи в родовспомогательных учреждениях позволили снизить общее число кровотечений во время и после родов. Важным фактором, определяющим летальность при акушерских кровотечениях, является развитие посттрансфузионных реакций и осложнений. Ключевым аспектом повышения безопасности трансфузий донорской крови, ее компонентов и профилактики посттрансфузионных реакций и осложнений является применение лейкодеплецированных, патогенредуцированных компонентов крови [5, 6, 7].

Тяжелая кровопотеря является абсолютным показанием для использования преимущественно лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови при проведении заместительной трансфузионной терапии [8, 9, 10]. Такая тактика используется в большинстве развитых стран и определяется возможностью иммуномодуляции, предотвращения фебрильных негемолитических трансфузионных реакций и посттрансфузионных осложнений, аллосенсибилизации, имеющей важное значение для будущих беременностей пациенток.

Инфекционная и иммунологическая безопасность компонентов донорской крови обеспечивается за счет отбора безопасных доноров, тестирования донорской крови на маркеры возбудителей вирусных инфекций, передаваемых с кровью, использования методов лейкодеплеции (лейкоредукции) и патогенредукции.

На протяжении последних 5 лет в службе крови Республики Беларусь внедрены для заготовки современные, рекомендованные ВОЗ и Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (EDQM), трансфузионные среды, которые позволяют существенно повысить эффективность гемотрансфузий и минимизировать их побочные эффекты [9]. Перечень новых компонентов крови включает лейкодеплецированные эритроциты, тромбоциты, лейкодеплецированную свежезамороженную плазму (далее – СЗП), патогенредуцирован-

ные тромбоциты и СЗП, и такие спецификации СЗП, как ЦМВ-негативная, IgA-дефицитная и др.

В исследовании описаны особенности методов заготовки лейкоредуцированных и патогенинактивированных компонентов крови в организациях переливания крови Республики Беларусь. Проведен анализ возможности их использования при лечении тяжелой акушерской кровопотери, рассчитано количество гемотрансфузионных сред в зависимости от объема кровопотери и акушерской патологии, показана их безопасность и эффективность для профилактики трансфузионных реакций и посттрансфузионных осложнений, связанных с переливанием компонентов крови.

Настоящая статья предназначена для врачей-хирургов, врачей-трансфузиологов, врачей-гематологов, врачей акушеров-гинекологов, врачей анестезиологов-реаниматологов, иных специалистов организаций здравоохранения Республики Беларусь, оказывающих трансфузиологическую помощь.

Цель работы: показать особенности заготовки лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови, определить объемы трансфузионных сред и выделить показания к их применению при тяжелой акушерской кровопотере.

Материалы и методы

Для оценки особенностей технологий заготовки и клинического применения использовали патогенредуцированные тромбоциты, СЗП, лейкодеплецированные эритроциты, тромбоциты. Лейкоредукцию консервированной крови осуществляли с помощью лейкоцитарных фильтров в течение 6 часов от момента донации. Для заготовки цельной крови использовали системы (комплекты контейнеров) только со встроенными лейкоцитарными фильтрами. Лейкофильтрация консервированной донорской крови до ее фракционирования позволила получать лейкоредуцированную консервированную кровь, из которой в дальнейшем могут быть выделены лейкоредуцированные плазма и эритроциты или эритроцитная взвесь (при наличии в системе взвешивающего раствора). Использовали системы, состоящие из строченных-счетверенных полимерных контейнеров различных модификаций со встроенным лейкофильтром, консервантом цельной крови, добавочным раствором для компонентов. Полученные таким методом лейкоредуцированные компоненты крови хранились при соответствующих параметрах температурного режима в течение регламентированного срока до 42 суток для эритроцитов, 3 лет для СЗП.

Лейкоредукцию при автоматическом аферезе в закрытой системе осуществляли как с помощью встроенных в систему лейкофильтров, так и используя технологии тонкого

разделения компонентов в колоколе автоматического сепаратора клеток крови, основанные на физических принципах центрифугирования и фильтрации.

При заготовке патогенредуцированных компонентов крови использовали технологию фотохимической инактивации патогенов в компонентах крови с метиленовым синим, амотосаленом, рибофлавином [11]. Согласно требованиям ВОЗ, инактивация основных оболочечных и безоболочечных вирусов (гепатит В, С, ВИЧ, парвовирус и др.) должна составлять не менее 4 логарифмов. Актуальность инактивации патогенов в тромбоцитах заключается в ограниченном сроке хранения их – до 3–5 суток при температуре 22–24 °С, и соответственно отсутствием возможности использования технологии карантинного хранения в течение серонегативного окна (6 месяцев) для проведения контрольного обследования донора, как для плазмы.

Заготовленные в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) Центра тромбоциты и плазма проходили патогенредукцию с использованием зарегистрированных в Республике Беларусь систем. Соответственно данным технологиям для инактивации патогенов в тромбоцитах проводилась обработка их амотосаленом с последующим облучением ультрафиолетовым светом (320–400 нм) и дальнейшим удалением остаточного амотосалена, облучение тромбоцитов с рибофлавином (витамином В2) ультрафиолетовым светом (265–370 нм).

Контроль качества тромбоцитов, эритроцитов проводился отделом управления качеством и внутренних аудитов (ОУКиВА) Центра: количество тромбоцитов – на гематологическом анализаторе SysmexKX-21N, количество остаточных лейкоцитов – на счетчике остаточных лейкоцитов ADAM-rWBC, pH – pH-метрией на pH-метре pH150M, стерильность – на анализаторе Bact/Alert [12].

В данном исследовании применяли фотохимические методы с добавлением в плазму метиленового синего (n = 8), рибофлавина (n = 10) и амотосалена (n = 10) с последующим облучением регламентированной длиной волны.

Также оценивали коагулологические свойства плазмы до и после инактивации, карантинного хранения не менее 4 месяцев при температуре не выше минус 28 °С по параметрам: содержания фибриногена (требования – более 60% активности свежезаготовленной единицы плазмы) и активности фактора VIII (требования – в среднем: не менее 50–70 МЕ фактора VIII на 100 мл). Определения проводили рефрактометрическим и коагулометрическим методами соответственно.

Плазму, обедненную лейкоцитами, заготавливали методом афереза с последующей инактивацией и шоковым замораживанием согласно действующим СОП Центра, обеспечивающим сохранение количественного и

функционального состояния лабильных факторов свертывания.

Изучены данные трансфузий компонентов крови пациенткам 4-х больниц города Минска в родильных и реанимационных отделениях: всего 37 пациенток с акушерской патологией. Проанализировано потребление эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭКК), СЗП, тромбоцитов и криопреципитата: рассчитано потребление каждого компонента крови на 1000 рожениц на одно подразделение родовспоможения в год; потребление компонентов крови на одну пациентку в группах, сформированных по причинам кровотечений и объему использованных гемотрансфузионных сред.

По материалам учета гемотрансфузий в подразделениях (журналы учета переливания компонентов крови) провели анализ историй родов (n = 46): обоснование проведения гемотрансфузий (изучили результаты клинико-лабораторных исследований); своевременность начала гемотрансфузии; достаточность и доступность гемотрансфузионных сред; адекватность заместительной гемотерапии; объемы перелитых лейкодеплецированных компонентов крови; в группах, сформированных по причинам осложнений в родах (классификация МКБ-10).

Проанализировано использование гемотрансфузионных сред пациенткам в осложненных родах в зависимости от объема кровопотери (n = 37): кровопотеря менее 900 мл (n = 11); кровопотеря 900–1200 мл (n = 12); кровопотеря 1200–2400 мл (n = 14).

При анализе в каждой из трех предложенных групп учитывали возраст пациентки, количество родов, дату родов, диагноз при поступлении, заключительный диагноз, объем кровопотери, уровень гемоглобина, содержание эритроцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, проведенную трансфузионную терапию (инфузионные кристаллоидные и коллоидные растворы, эритроциты, СЗП, тромбоциты, криопреципитат), срок пребывания пациентки в организации здравоохранения.

На основании расчета средних показателей потребления компонентов крови на одно отделение родовспоможения и на одну пациентку в осложненных родах, разработан алгоритм создания запасов трансфузионных сред для снабжения родильных отделений в экстренных и критических ситуациях.

Результаты и обсуждение

Традиционные мануальные методы заготовки компонентов крови (центрифугирование, криоконсервирование, отмывание) не позволяют получать высокоочищенные от лейкоцитов трансфузионные среды с содержанием лейкоцитов менее $1,0 \times 10^6$ в дозе. Для профилактики лейкоцитопосредован-

ных побочных эффектов при трансфузиях используется удаление лейкоцитов из компонентов крови с помощью фильтров.

При заготовке эритроцитов, обедненных лейкоцитами методом фильтрации, используются контейнеры для заготовки крови и ее компонентов с интегрированным лейкоцитарным фильтром. Замкнутая система контейнеров и консервант обеспечивает хранение эритроцитов от 35 (эритроциты) до 42 дней (эритроциты в добавочном растворе).

Процесс фракционирования крови на компоненты может осуществляться как до, так и после процесса фильтрации крови/эритроцитов в зависимости от конфигурации комплекта контейнеров для заготовки крови и ее компонентов. Лейкоцитарные фильтры в зависимости от строения (WB, RCC) обеспечивают удаление лейкоцитов из консервированной крови (при этом лейкоциты удаляются и из плазмы) и из эритроцитов (после отделения из консервированной крови плазмы) [3].

Эритроциты, обедненные лейкоцитами, могут быть получены: путем фильтрации лейкоцитов из консервированной крови с последующим центрифугированием и удалением плазмы и путем фильтрации лейкоцитов из эритроцитного компонента крови. Срок годности полученных таким методом лейкоредуцированных эритроцитов (взвеси) определяется составом консерванта (антикоагулянта), с которым была заготовлена донорская кровь, и/или добавочного раствора.

В отделении заготовки крови и ее компонентов, в стационарных условиях Центра тромбоциты получают из дозы цельной крови методом центрифугирования и с помощью афереза на автоматических сепараторах клеток крови.

Использование лейкоредукции при заготовке плазмы мануальным и аферезным методами позволяет производить инфекционно и иммунологически безопасную СЗП. Предложенная технология лейкоредукции обеспечивает показатели эффективности по содержанию остаточных лейкоцитов в дозах плазмы $1,0 \times 10^6$, что обеспечивает максимальную защиту пациента от осложнений трансфузии связанных с лейкоцитами.

Для лейкоредукции при заготовке компонентов крови в развитых странах применяются фильтры 3-го поколения, созданные на основе гидрофобных синтетических волокон (полиэстера, полиуретана). Наиболее прогрессивным способом лейкодеплеции компонентов крови является их фильтрование *in line* в закрытой системе полимерных контейнеров, содержащих гемоконсервант (антикоагулянт) и включающей лейкофильтр. Это допускает возможность дальнейшего хранения получаемых компонентов крови в течение регламентированного срока. Вместе с тем, в клинической практике распространена практика лейкодеплеции путем подключения (или специального стерильного соеди-

нения) к контейнеру с заготовленной средой отдельного устройства – лейкофильтра [7].

В Центре внедрена двухэтапная система контроля качества эритроцитов, тромбоцитов и СЗП. Комиссионно проводится изъятие и передача забракованных партий компонентов крови по «Акту изъятия» при заготовке их и передача в отделение карантинизации, выбраковки и временного хранения крови, ее компонентов с группой утилизации медицинских отходов. Данная процедура выбраковки является первым этапом системы контроля качества в Центре. Второй этап системы контроля качества осуществляет отдел управления качеством и внутренних аудитов (ОУКиВА) Центра.

Двухэтапная система контроля качества, проводимая в Центре, соответствует действующим международным требованиям. Потребность организаций здравоохранения Республики Беларусь в донорских тромбоцитах и СЗП возросла в связи с увеличением выполнения высокотехнологичных операций и трансплантаций органов и тканей, применением актуализированных протоколов лечения онкогематологических больных, оказанием эффективной акушерско-гинекологической помощи. Следует отметить, трансфузионная терапия тяжелых акушерских кровотечений невозможна без трансфузий лейкообедненных эритроцитов.

Лейкоредукция тромбоцитов имеет отличительные особенности в зависимости от метода получения компонента крови. Лейкоредукцию тромбоцитов, полученных из единицы крови (в случае, если не использовали закрытые системы счетверенных контейнеров с двумя встроенными лейкофильтрами на этапе заготовки консервированной крови), следует проводить в течение 6 часов после получения и до начала хранения компонента с использованием специальных лейкофильтров. При использовании открытых систем срок годности лейкоредуцированных тромбоцитов – не более 6 часов. При использовании устройств для стерильного соединения пластиковых трубок контейнера с тромбоцитами и лейкофильтром срок годности лейкоредуцированных тромбоцитов – до 5 суток при 22 ± 2 °C и постоянном перемешивании.

Тромбоциты восстановленные, пулированные лейкоредуцированные (тромбоциты пулированные, лейкоредуцированные) можно получать непосредственно из лейкотромбоцитных слоев консервированной крови или путем переработки после пулирования 3–6 единиц тромбоцитов из единицы крови (тромбоцитов, восстановленных, из единицы крови). Для этого целесообразно использовать специальные устройства, состоящие из системы пластиковых трубок, соединенные через единую трубку с пустым полимерным контейнером и через лейкофильтр с контейнером для хранения лейкоредуциро-

ванных тромбоцитов. С помощью аппарата для стерильного соединения пластиковых трубок объединяют несколько единиц лейкоцитарного слоя, выделенного из единиц консервированной крови, в полимерный контейнер. После центрифугирования контейнер помещают в плазмоекстрактор и переводят тромбоциты через лейкофильтр в пустой контейнер для хранения тромбоцитов.

Эффективность редукции лейкоцитов из донорской крови и ее компонентов зависит от многих факторов, таких как температура и длительность предфильтрационного хранения, скорость фильтрации, исходное содержание клеток в компоненте крови, гематокрит (применительно к эритроцитным компонентам крови), а также конструктивных особенностей лейкоцитарного фильтра и технологий заготовки крови. Относительные потери донорской крови, ее компонентов при лейкофильтрации, выраженные в процентах от их общего объема, варьируют в пределах 5–12%. Такие различия обусловлены, прежде всего, исходным объемом фильтруемой крови (компонента крови), а также конструктивными особенностями используемых устройств.

При заготовке методом автоматического афереза лейкоцитарных эритроцитов, тромбоцитов, плазмы могут использоваться расходные материалы к аппарату для плазмафереза (аппарату для плазмоцитафереза) со встроенными лейкоцитарными фильтрами или другими устройствами, обеспечивающими редукцию лейкоцитов в единице компонента ниже $1,0 \times 10^6$ клеток.

При трансфузионной терапии тяжелых акушерских кровотечений необходимо увеличение объема эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭКК), обедненных лейкоцитами, на 10% с учетом особенностей качества компонентов крови, заготавливаемых с использованием технологий обеднения лейкоцитами.

При проведении процедуры патогенредукции плазмы используется таблетированная форма метиленового синего (85 мг), который должен быть растворен в СЗП до облучения в аппарате, а затем удален с помощью фильтра, обеспечивающего снижение содержания метиленового синего в конечном продукте на 90%. В качестве источника видимого света используются флуоресцентные лампы с длиной волны 590 нм, мощностью 180 Дж/см². Управляемая реакция с прогнозируемым результатом осуществляется при условии удаления воздуха из облучаемого контейнера с СЗП. Метиленовый синий (метилтионина хлорид) встраивается в нуклеиновую кислоту вируса и под действием облучения видимым светом выделяет синглетный кислород, окисляющий гуанозин нуклеиновой кислоты, что приводит к повреждению генома и предотвращает репликацию вируса. Установлено, что после инактивации

и последующего удаления метиленового синего значения основных гематологических показателей плазмы не изменялись, однако отмечалось незначительное увеличение свободного гемоглобина. В то же время, анализ особенностей клинического использования патогенредуцированной плазмы в данной системе показал, что снижение активности факторов свертывания крови не приводит к увеличению потребностей в объеме трансфузий плазмы у взрослых и детей.

Технология с использованием рибофлавина применяется для снижения патогенной нагрузки и инактивации остаточных лейкоцитов в донорских тромбоцитах и плазме, предназначенных для переливания. Предлагаемая технология компенсирует риск трансфузионного инфицирования за счет устранения сероконверсионного окна (от 2-х недель до нескольких месяцев при иммунных методах тестирования и 5–9 дней при молекулярно-генетических методах), а также исключает необходимость γ -облучения компонентов крови для инактивации Т-лимфоцитов, ответственных за возникновение трансфузионно обусловленной реакции «трансплантат против хозяина». Процедура обработки включает добавление раствора рибофлавина в пакет с плазмой и освещение смеси расчетной дозой световой энергии в осветительном приборе. Допускается обработка светом ранее замороженной плазмы, если первоначальное замораживание было произведено в течение 6 часов после взятия крови. После того, как плазма оттаит, она должна пройти обработку и повторное замораживание в течение 2 часов.

По данным международных публикаций непосредственно после обработки нативной плазмы рибофлавином и последующего замораживания/размораживания активность фактора VIII в ней снижается на 21 и 31,9%, фактора IX – на 15 и 27%, содержание фибриногена – на 28 и 32% соответственно. Лонгитудинальное наблюдение показало, что после обработки плазмы рибофлавином и ультрафиолетом с последующим хранением в замороженном состоянии в течение от 1 до 2 лет активность в ней фактора VIII составляет 79%, фактора IX – 81%, содержание фибриногена – 79% [13].

Технология с использованием амотосалена позволяет инактивировать как плазму, так и тромбоциты, полученные из дозы крови или методом автоматического сепарирования. Принцип технологии заключается в том, что под действием ультрафиолетовых лучей амотосален образует прочные ковалентные связи между цепочками ДНК и звеньями РНК патогенов, лишая их способности к репликации. Никаких продуктов распада при этом не образуется. Обработка амотосаленом плазмы с последующим УФ-облучением инактивирует вирусы, в том числе их клеточно-ассоциированные формы (ВИЧ,

ВГС, ВГВ, вирус Западного Нила, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Т-клеточного лейкоза человека I и II типов). Важной особенностью этой технологии является инактивация широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, простейших, а также лейкоцитов и ингибирование пролиферации Т-клеток [14]. Остатки амотосалена удаляются путем абсорбции, причем по результатам токсикологических исследований амотосален не обладает канцерогенными свойствами даже в концентрации, в тысячу раз превышающей остаточный его уровень в инактивированной плазме. Наряду с патогенами, инактивация с амотосаленом воздействует также на лейкоциты, предотвращая возникновение реакции «трансплантат против хозяина», благодаря чему исчезает необходимость в дополнительном гамма-облучении инактивированной плазмы. Фактически, это технология по принципу «три в одном», применение которой позволяет избежать дополнительных расходов на приобретение дорогостоящего оборудования. Помимо всего прочего, важным преимуществом этих аппаратов является их высокая производительность: один цикл инактивации плазмы или тромбоцитов занимает от 4 до 8 минут.

Применение технологий с рибофлавином и амотосаленом обеспечивает максимальную инфекционную и иммунологическую безопасность тромбоцитов, не исключает потенциальное неблагоприятное влияние на клетки крови и белки плазмы. Отмечено, что неизвлекаемый объем тромбоцитов при проведении процедуры редукции патогенов с использованием амотосалена составляет не более 10%, тогда как количество тромбоцитов снижается в пределах 15–20%. К концу срока хранения (5 суток) снижение количества тромбоцитов несущественно – в пределах 3–5% от заготовленного количества. Технология с рибофлавином не предусматривает удаление рибофлавина из патогенредуцированных тромбоцитов. Отмечено, что снижение тромбоцитов в единице компонента крови аналогично заготовке тромбоцитов с использованием технологии с амотосаленом [9].

Количество остаточных лейкоцитов, рН в конце рекомендованного срока хранения соответствуют установленным требованиям контроля качества при заготовке тромбоцитов по вышеуказанным технологиям [12].

В нашем исследовании определили, что уровень активности фактора VIII до инактивации плазмы соответствовал не менее 70 МЕ на 100 мл во всех образцах (пробах) плазмы (n = 28). После инактивации плазмы по технологии с амотосаленом средняя потеря активности VIII фактора составила 25%, уровень содержания фибриногена снизился на 28%. По технологии с рибофлавином – 30% и 37%, с метиленовым синим – 15,4% и 23% соответственно. Полученные данные со-

поставимы с коагулологическими показателями инактивированной плазмы компаний-производителей систем инактивации патогенов [15].

После карантинизации в соответствующих дозах СЗП, активность фактора VIII в среднем 50–70 МЕ на 100 мл, содержание фибриногена составляет более 60% активности СЗП до карантинизации.

Таким образом, карантинизированная инактивированная плазма, заготовленная по вышеуказанным технологиям, обеспечивает достаточную основную коагуляционную функцию [16].

Следовательно, при планировании трансфузионной терапии при акушерском кровотечении необходимо учитывать допустимые снижения уровня фибриногена и активности фактора VIII в инактивированной плазме, увеличивая ее количество на 30%.

Нами была предварительно рассчитана средняя потребность в лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентах крови (СЗП и ЭКК) на одну пациентку с кровопотерей в осложненных родах в зависимости от причины акушерского кровотечения (таблица 1).

Самая высокая потребность в СЗП наблюдается в осложненных родах, связанных с ранним гипотоническим кровотечением (средний показатель перелитой СЗП составил 1558 мл). Средняя потребность в СЗП в случае осложненных родов, связанных с травмами родовых путей и с кровотечением в связи с предлежанием или преждевременной отслойкой плаценты, практически одинакова и равна 1325 мл и 1400 мл соответственно. Минимальная средняя потребность

Таблица 1. Средняя потребность в компонентах крови (СЗП и ЭКК) на 1 пациентку в осложненных родах в зависимости от причины акушерского кровотечения

Причины кровопотери в осложненных родах	Средняя потребность в компонентах крови на 1 пациентку (мл)	
	СЗП	ЭКК
Осложненные роды с кесаревым сечением	934,1±109,5	935,8±96,5
Осложненные роды в связи с кровотечением, связанным с предлежанием или преждевременной отслойкой плаценты	1400±321,2	1170±219,2
Осложненные роды в связи с травмами родовых путей	1325±360,2	991±197,6
Осложненные роды в связи с ранним послеродовым гипотоническим кровотечением	1558±222,8	853,5±222,8

СЗП – свежемороженную плазму

ЭКК – эритроцитсодержащих компонентов крови

Table 1. Average requirement for blood components (FFP and EBC) per 1 patient in complicated labor, depending on the cause of obstetric bleeding

Causes of blood loss in complicated labor	Average requirement for blood components per 1 patient (ml)	
	FFP	EBC
Complicated labor with caesarean section	934,1±109,5	935,8±96,5
Complicated labor due to bleeding associated with previa or premature placental abruption	1400±321,2	1170±219,2
Complicated labor due to trauma to the birth canal	1325±360,2	991±197,6
Complicated labor due to early postpartum hypotonic bleeding	1558±222,8	853,5±222,8

FFP – fresh frozen plasma

EBC – erythrocyte blood components

в СЗП обнаружена в случае осложненных родов в связи с кесаревым сечением (средняя величина соответствует 934,1 мл). Относительно среднего показателя перелитых эритроцитов – потребность в данном компоненте крови ниже, чем в СЗП и составляет 853,5 мл в осложненных родах, связанных с ранним гипотоническим кровотечением, 991 мл в осложненных родах, связанных с травмами родовых путей, 1170 мл в случае осложненных родов, связанных с предлежанием или преждевременной отслойкой плаценты. В случае с осложненными родами с кесаревым сечением средний показатель перелитых эритроцитов практически равен средней потребности в СЗП.

Проанализировали количество перелитых гемотрансфузионных сред пациенткам в осложненных родах в зависимости от объема кровопотери, разделив их на 3 группы (n = 37): кровопотеря менее 900 мл (n = 11); кровопотеря 900–1200 мл (n = 12); кровопотеря 1200–2400 мл (n = 14).

Охарактеризовали заместительную гемотерапию по каждой из трех предложенных групп, учитывая возраст пациентки, количество родов, дату родов, диагноз при поступлении, заключительный диагноз, объем кровопотери, уровень гемоглобина, содержание эритроцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, проведенную трансфузионную терапию (инфузионные кристаллоидные и коллоидные растворы, эритроциты, СЗП, тромбоциты, криопреципитат), срок пребывания пациентки в организации здравоохранения.

В соответствии с проведенным анализом трансфузионной терапии в 3 группах по величине кровопотери самый высокий средний показатель потребности в СЗП (1410) соответствует максимальному объему кровопотери в группе с кровопотерей 1200–2400 мл. Потребность в СЗП в группах пациенток с меньшей кровопотерей (менее 900 мл и

900–1200) примерно одинакова – 1154 мл и 1114 мл соответственно. Количество перелитых ЭКК существенно не отличалось во всех группах кровопотерь – 951 мл, 1069 мл и 861 мл соответственно, что свидетельствует о тенденции к проведению ограничительной тактики заместительной терапии.

Расчет средней потребности в лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентах крови (СЗП и ЭКК) на одну пациентку с различной степенью кровопотери в осложненных родах представлен в таблице 2.

В результате проведенного анализа для пациенток с осложненными родами установлена большая потребность в СЗП, чем в ЭКК. Наибольшая разница в потребности в данных компонентах крови обнаружена в группе пациенток в осложненных родах, связанных с кровотечением в связи с предлежанием или преждевременной отслойкой плаценты – в 1,8 раза, и в группе пациенток в осложненных родах с объемом кровопотери 1200–2400 мл – в 1,5 раза, что объясняется угрозой нарастания коагулопатии при сохранении рестриктивной тактики замещения потери эритроцитов.

Считаем, что акушерская кровопотеря является абсолютным показанием для использования при проведении заместительной гемотерапии лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови, и обусловлена необходимостью профилактики, фебрильных негемолитических трансфузионных реакций, иммуномодуляции, а также предупреждения аллосенсибилизации, имеющей важное значение для будущих беременностей пациенток. При массивной гемотрансфузии риск аллоиммунизации существенно возрастает, поскольку иммунный ответ на антигены лейкоцитов дозозависим. В свою очередь, патология настоящих родов (кесарево сечение, крупный плод и разрывы родовых путей, ЭКО, другие причины) не исключает осложнения последующих беременностей и родов. В нашем исследовании число первородящих пациенток с осложненными родами составило 60 % по отношению ко всем родильницам с массивной кровопотерей, повторные роды отмечены в 24 % случаев, то есть риск аллоиммунизации возможен для 84 % будущих беременных пациенток [1, 4].

Для профилактики трансфузионных реакций и посттрансфузионных осложнений (HLA-аллоиммунизации и развития фебрильных негемолитических трансфузионных реакций, а также трансмиссии ЦМВ) женщинам детородного возраста необходимо переливать только лейкодеплецированные и патогенредуцированные эритроциты. Обязательным является требование к переливанию К-отрицательных по антигенной системе Келл эритроцитов. При переливании Rh+ эритроцитов Rh – пациенткам (по жизненным показаниям или ошибочно) необхо-

Таблица 2. Средняя потребность в компонентах крови (СЗП и ЭКК) на 1 пациентку в зависимости от объема кровопотери

Объем кровопотери	Средняя потребность в компонентах крови на 1 пациентку (мл)	
	СЗП	ЭКК
Кровопотеря менее 900 мл	1114±135,3	861±125,5
Кровопотеря 900–1200 мл	1154,1±373,7	1069,4±224,1
Кровопотеря 1200–2400 мл	1410±146,3	951±92,6

СЗП – свежемороженную плазму
ЭКК – эритроцитсодержащих компонентов крови

Table 2. Average requirement for blood components (FFP and EBC) per 1 patient, depending on the volume of blood loss

Volume of blood loss	Average requirement for blood components per 1 patient (ml)	
	FFP	EBC
Blood loss less than 900 ml	1114±135,3	861±125,5
Blood loss 900–1200 ml	1154,1±373,7	1069,4±224,1
Blood loss 1200–2400 ml	1410±146,3	951±92,6

FFP – fresh frozen plasma
EBC – erythrocyte blood components

димо введение анти D – иммуноглобулина (доза рассчитывается в зависимости от объема перелитых ЭКК).

С целью расчета потребности акушерской практики в лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентах крови проанализировали снабжение компонентами крови включенных в исследование учреждений родовспоможения. При пересчете полученных объемов ЭКК, СЗП, тромбоцитов и криопреципитата на 1000 родов получены следующие значения: ЭКК – 18,06 л/1000; СЗП – 21,07 л/1000; тромбоциты – 3,7 дозы/1000; криопреципитат – 4,06 дозы/1000.

На основании этих данных мы рассчитали алгоритм обеспечения потребности в трансфузионных средах одной пациентки, нуждающейся в массивной гемотрансфузии в осложненных родах. Принцип расчета базируется на создании неснижаемых запасов лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови, доступных для переливания в течение первого часа возникновения акушерского кровотечения.

1 ЭТАП. Организация переливания крови, снабжающая учреждение родовспоможения при планировании заготовки лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови на год руководствуется расщитанными нормативами на 1000 родов.

2 ЭТАП. Годовые нормативы пересчитываются на месяц и неделю (для обновления запасов ЭКК и тромбоцитов) с учетом количества родов в снабжаемых подразделениях.

3 ЭТАП. Для оказания трансфузионной помощи при возникновении акушерского кровотечения организация переливания крови должна предоставить «пакет экстренной трансфузионной помощи» включающий:

- эритроциты, лейкодеплецированные – 4 дозы,
- СЗП, лейкодеплецированная, патогенредуцированная – 5 доз,
- тромбоциты, лейкодеплецированные, патогенредуцированные – 2 терапевтические дозы,
- криопреципитат, лейкодеплецированный, (патогенредуцированный) – 4 дозы.

Востребованность сформированных пакетов расчётно составляет 2,3 на 1000 родов. Их поддержание и обновление возможно при условии выполнения требований этапов 1 и 2, то есть при обоснованной регулярной заготовке лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови.

Основные клинико-лабораторные показатели, являющиеся основанием для применения компонентов крови, отражены в таблице 3.

Следует отметить, что трансфузионная терапия входит в комплекс оказания реанимационной помощи при остром тяжелом акушерском кровотечении, который включает акушерские пособия, лабораторный контроль (гемоглобин, гематокрит, показатели свертывающей системы крови, газы крови), мониторинг гемодинамических показателей,

Таблица 3. Трансфузионная терапия при кровотечении

Кровопотеря (мл)	1000–1500	1500–2100	2100 – и более
Кровопотеря (% ОЦК)	15–25	25–35	35 и более
Свежемороженая плазма (мл/кг)	МНО и АЧТВ увеличены в 1,5 и более раз, фибриноген < 1 г/л Показатели тромбоэластограммы: R > 14 Продолжающееся кровотечение		
Эритроциты	При гемоглобине ниже < 70 г/л – 100 г/л при угрожающих жизни кровотечениях		
Тромбоциты	1 доза тромбоцитов на 10 кг массы тела или 1–2 дозы тромбоцитов на 1 м ² площади тела Показатели тромбоэластограммы: MA < 40 Если уровень тромбоцитов < 50×10 ⁹ /л с клиническими признаками кровотечения		
Криопреципитат	Если фибриноген < 1 г/л Показатели тромбоэластограммы: угол α < 45°		

Примечание: Учитывая потерю факторов свертывания крови после проведения процедуры патогенредукции, объем инфузии плазмы и криопреципитата рекомендуется увеличить на 20%.

ОЦК – объем циркулирующей крови

МНО – международное нормализованное отношение

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Table 3. Transfusion therapy for bleeding

Blood loss (ml)	1000–1500	1500–2100	2100 – and more
Blood loss (% CBV)	15–25	25–35	35 and more
Fresh frozen plasma (ml/kg)	INR and APTT increased 1.5 times or more, fibrinogen < 1 g/l Thromboelastogram indicators: R > 14 Continued bleeding		
Erythrocytes	With hemoglobin below < 70 g/l – 100 g/l with life-threatening bleeding		
Platelets	1 dose of the platelets per 10 kg of body weight or 1–2 doses of the platelets per 1 m ² of body area Thromboelastogram indicators: MA < 40 If the platelet count is < 50×10 ⁹ /l with clinical signs of bleeding		
Cryoprecipitate	If fibrinogen < 1g/l Thromboelastogram indices: angle α < 45°		

Note: Considering the loss of blood coagulation factors after the pathogen reduction procedure, it is recommended to increase the volume of plasma and cryoprecipitate infusion by 20%.

CBV – circulating volume blood

INR – international normalised ratio

APTT – activated partial thromboplastin time

фармакотерапию, использование аппарата Sell-Saver 5 + Haemonetics (USA) и другое [1].

Представленная нами программа потребления компонентов крови при кровопотери в акушерской практике оценена как клинически обоснованная и адекватная с применением современных безопасных компонентов крови. Предложенные «пакеты экстренной акушерской помощи» и организация централизованной их доставки в лечебные организации здравоохранения обеспечивают высокую степень готовности службы крови к соблюдению правила «золотого часа» для оказания помощи при остром тяжелом акушерском кровотечении [17].

При применении патогенредуцированных компонентов крови с использованием амтосалена следует с особой осторожностью относиться к назначению и проведению фототерапии во избежание профилактики осложнений по причине теоретически возможной фотосенсибилизации.

Заместительная гемотерапия современными паттередуцированными лейкодеплециро-

ванными трансфузионными средами может служить базовой моделью для разработки показаний, выбора дозы и объема гемотрансфузии при купировании тяжелой акушерской кровопотери.

Выводы

Применение лейкоредуцированных и патогенредуцированных компонентов крови обеспечивает профилактику посттрансфузионных реакций и осложнений в трансфузионной терапии, в том числе при тяжелой акушерской кровопотере.

Современные технологии лейкоредукции и патогенредукции определяют максимальную инфекционную и иммунологическую безопасность компонентов крови, сохраняя их биологическую полноценность.

Выбор конкретных технологий лейкоредукции и патогенредукции определяется техническим оснащением центров трансфузиологии (отделений трансфузиологии), квалификацией медицинского персонала, потребностью лечебных отделений организаций здравоохранения в лейкоредуцированных и патогенредуцированных компонентах крови.

Редукция лейкоцитов в консервированной донорской крови до получения компонентов крови является предпочтительней, чем во время или непосредственно перед переливанием компонентов крови в клинической практике.

Заготовка тромбоцитов по технологии с амотосаленом требует фильтрации в течение не менее 16 часов, с рибофлавином – химический агент не требует удаления (фильтрация). Поэтому использовать тромбоциты,

полученные по технологии с рибофлавином, оптимально в экстренных клинических случаях, а с амотосаленом – для обеспечения плановых заявок организаций здравоохранения.

Патогенредукция компонентов крови приводит к снижению содержания факторов свертывания (фактор свертывания VIII, фибриноген) на 20–30% в СЗП, активности и количества тромбоцитов на 15–20% в концентрате тромбоцитов, не влияет на морфологическую полноценность тромбоцитов.

При планировании запасов компонентов крови для оказания трансфузионной помощи при акушерских кровотечениях оптимально рассчитывать на «пакет экстренной трансфузионной помощи», включающий эритроциты, лейкодеплецированные – 4 дозы, СЗП, лейкодеплецированная, патогенредуцированная – 5 доз, тромбоциты, лейкодеплецированные, патогенредуцированные – 2 терапевтические дозы, криопреципитат, лейкодеплецированный, (патогенредуцированный) – 4 дозы. Потребность «пакетов» данных компонентов крови составляет 2,3 на 1000 родов.

Источник финансирования проведенной работы

Работа выполнялась в рамках НИР «Разработать метод гемотрансфузионной терапии с использованием лейкодеплецированных и патогенредуцированных компонентов крови для оказания трансфузиологической помощи пациентам в акушерской практике, при ортотопической трансплантации печени и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» (ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Трансплантация клеток, тканей и органов»).

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

- Arestova I.M., Kiseleva N.I., Jukova N.P., Deykalo N.S., Kojar E.D. Akusherskie krvotecheniya. Diagnostika, metody' opredeleniya krvopoteri i ostanovki krvotecheniya [Diagnostics, methods for determining blood loss and stopping bleeding]. *Ohrana materinstva i detstva*, 2010, vol. 16, no. 2, pp. 49–53. (in Russian).
- Dutkuevich I.G., Koloskov A.V. Vozmozhnosti transfuzionnoy terapii v hirurgical'eskoj praktike [Possibilities of transfusion therapy in surgical practice]. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*, 2014, vol. 173, no. 2, pp. 92–99. (in Russian).
- Zubarev P.N., Kochetkova A.V., eds. *Obsch'aya hirurgiya: uchebnik dlya medicinskih vuzov* [General surgery: textbook for medical schools]. 3-e izd., dop. i ispr. SPb.: SpecLit, 2011, 607 s. (in Russian).
- Kamilova M.YA., Aminzoda N.Z. Osobennosti diagnostiki i lecheniya akusherskih krvotecheniy, soprovojdajusch'ih'sya koagulopatijey [Features of diagnosis and treatment of obstetric bleeding accompanied by coagulopathy]. *Vestnik Avicenny*, 2020, no. 1, pp. 120–126. (in Russian).
- Kumukova I.B., Trahtman P.E., Starostin N.N., Kadaeva L.J., CHaykina O.A. Rezul'taty klinicheskogo primeneniya patogen-reducirovannoy e'ritrocytnoy vzvesi u detey s onkologicheskimi i gematologicheskimi zabolevanijami [Results of clinical use of pathogen-reduced erythrocyte suspension in children with oncological and hematological diseases]. *Voprosy' gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2018, no. 4, pp. 43–50. (in Russian).
- Potapnev M.P., Lesch'uk S.P., Klestova T.V., Chernoshay S.I., Nikishkina N.N. Prigotovlenie e'ritrocytnoy massy', obednennoy leykocytami metodom fil'tracii: instrukcija po primeneniyu [Preparation of erythrocyte mass depleted by white blood cells by filtration: instructions for use]. Minsk, 2010, 11 s. (in Russian).
- Potapnev M.P., Lyah S.A., Lesch'uk S.P., Klestova T.V. Sovremennyye tendencii razvitiya sluzhby' perelivaniya krovi Respubliki Belarus' [Current trends in the development of the blood transfusion service of the Republic of Belarus]. *Transfuziologiya*, 2009, no. 3, pp. 14–17. (in Russian).
- Glumcher F.S., Kligenko E.N., Dzyak L.A. [et al.]. *Infuzionno-transfuzionnaya terapiya: uchebnoe posobie dlya vrachej* [Infusion-transfusion therapy: a textbook for doctors]. Kiev, «ID Zaslavskiy», 2018, 426 s. (in Russian).
- Ragimov A.A. *Transfuziologiya: nacional'noe rukovodstvo* [Transfusion medicine: national leadership]. M.: GE'OTAR Media, 2012, 1184 s. (in Russian).
10. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*. Rekomendacija № R (95) 15.19 ed. Strasbourg, 2017, 545 p.
11. Borovkova L.V., Egorova N.A., Guseva O.I., Kolobova S.O., Pershin D.V., Pak S.V. *Akusherskie krvotecheniya* [Obstetric bleeding]. 2-e izd. NijGMA, 2016, 100 s. (in Russian).
12. Novik A.V., Karpenko F.N., Svirnovskaya E.L., Dvoreckova M.A., SHlyaga A.L. Vliyaniye metodov fotohimicheskoy inaktivacii patogenov na kachestvo koncentratov trombocitov [Effect of photochemical pathogen inactivation methods on the quality of platelet concentrates]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*, 2017, no. 4 [8 S'ezd gematologov i transfuziologov Respubliki Belarus' : tez. dokl., Minsk, 26–27 okt. 2017], pp. 945–946. (in Russian).
13. Marshalov D.V. *Algoritm intensivnoy terapii massivnoy krvopoteri v akusherstve* [Algorithm for intensive care of massive blood loss in obstetrics] : avtoref. diss. kand. med. nauk: 14.00.37. Saratov, 2005, 21 s. (in Russian).
14. Kulikov V.N., SHifman E.M. *Intensivnaya terapiya v akusherstve i ginekologii (e'fferentny'e metody)* [Intensive care in obstetrics and gynecology (effluent methods)]. M.: Medicina, 2017, 668 s. (in Russian).
15. Novik A.V., Karpenko F.N., Svirnovskaya E.L., Dvoreckova M.A., SHlyaga A.L. Izsuchenie vliyaniya fotohimicheskoy inaktivacii patogenov na kachestvo plazmy' krovi [Study of the effect of photochemical inactivation of pathogens on the quality of blood plasma]. *Aktual'ny'e voprosy' razvitiya bezvozmezhnogo donorstva krovi: sb. tez. III Evraz. kongr. transfuziologov*. Astana, 2018, pp. 127–128. (in Russian).
16. Novik A.V., Karpenko F.N., Svirnovskaya E.L., Pasyukov V.V., Dvoreckova M.A., SHlyaga A.L. Obobshch'eniye opyta po proizvodstvu komponentov krovi s primeneniye tehnologii inaktivacii patogenov [Summary of experience in the production of blood components using pathogen inactivation technologies]. *Dobrovol'noe bezvozmezhnoe donorstvo: sb. tez. Nauch.-prakt. Mejdunar. Konf., Kiev, 30–31 okt. 2018 g.* Kiev, 2018, pp. 25–27. (in Russian).
17. Novik A.V., Karpenko F.N., Dvoreckova M.A., Glinskaya T.N., SHlyaga A.L. E'fektivnost' i bezopasnost' komponentov krovi pri okazanii specializirovannoy i vy'sokotekhnologichnoy medicinskoj pomoshchi v Respublike Belarus' [Efficiency and safety of blood components in the provision of specialized and high-tech medical care in the Republic of Belarus]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 580–582. (in Russian).

Поступила 20.05.2020