



Устинович Ю.А.¹ ✉, Махина О.Ю.², Климович О.В.², Паук И.И.³, Лебедько А.А.³,
Козлякова О.В.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² 6-я городская клиническая больница, городской центр трансфузиологии, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Тромбоцитопения у новорожденных: что делать?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Устинович Ю.А.; написание текста – Устинович Ю.А., Махина О.Ю., Климович О.В.; редактирование статьи – Паук И.И., Лебедько А.А., Козлякова О.В.

Подана: 27.03.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: docneonat@mail.ru

Резюме

Снижение количества тромбоцитов в крови больных новорожденных детей является нередким явлением и сопряжено с риском развития геморрагических проблем. Традиционно тромбоцитопенией считается уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, а коррекцию новорожденным детям проводят при уровне менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Причем не менее 2/3 трансфузий тромбоцитов новорожденным пациентам проводится профилактически, не дожидаясь развития кровотечения. Современные исследования дают основания в качестве порогового уровня для трансфузии тромбоцитов определить $25 \times 10^9/\text{л}$. При этом не возрастает частота кровотечений, но снижается летальность и частота развития сепсиса, некротического энтероколита, внутричерепных нетравматических кровоизлияний. Переливание тромбоцитов стало во многих отношениях более безопасным благодаря изменениям в методах сбора и обработки крови, включая удаление лейкоцитов и редукцию патогенов, и достижениям в технологиях хранения тромбоцитов. Эти методы в настоящее время развиваются и совершенствуются.

Ключевые слова: новорожденный, тромбоцитопения, трансфузия тромбоцитов

Ustsinovich Y.¹ , Makhina V.², Klimovich V.², Payuk I.³, Lebedzko A.³, Kozlyakova V.²

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

² 6th Clinical City Hospital, City Center of Transfusiology, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Thrombocytopenia in Newborns: What to Do?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept – Ustsinovich Y.; text writing – Ustsinovich Y., Makhina V., Klimovich V.; editing – Payuk I., Lebedzko A., Kozlyakova V.

Submitted: 27.03.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: docneonat@mail.ru

Abstract

A decrease in the number of platelets in the blood of sick newborns is not uncommon and is associated with the risk of developing hemorrhagic problems. Traditionally, thrombocytopenia is considered to be a platelet level of less than $150 \times 10^9/L$, and correction for newborn children is carried out at a level of less than $50 \times 10^9/L$. Moreover, at least 2/3 of platelet transfusions in newborn patients are carried out prophylactically, without waiting for bleeding to develop. Modern studies provide grounds to define $25 \times 10^9/L$ as the threshold level for platelet transfusion. At the same time, the frequency of bleeding does not increase, but mortality and the incidence of sepsis, necrotizing enterocolitis, and intracranial non-traumatic hemorrhages are reduced. Platelet transfusions have become safer in many ways due to changes in blood collection and processing techniques, including white blood cell removal and pathogen reduction, and advances in platelet storage technologies. These methods are currently being developed and improved.

Keywords: newborn, thrombocytopenia, platelet transfusion

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты открыл в 1842 г. французский врач Альфред Франсуа Донне (Alfred François Donné). Он назвал их кровяными пластинками, но то, зачем они нужны, какие функции выполняют, оставалось загадкой. И только через 40 лет в 1882 г. итальянский врач и исследователь Джулио Биццоццо (Giulio Bizzozzo, он известен и как первооткрыватель бактерии *Helicobacter pylori*) дал более подробное их описание. Поэтому тромбоциты (Тг) получили название пластинок или бляшек Биццоццо. Позже стало известно, что, циркулируя в крови, Тг выполняют роль «сторожевого пса» первичного звена гемостаза, участвуют в свертывании крови и восстановлении целостности сосудистой стенки после ее повреждения. Это открытие сделал Александр Александрович Шмидт, изучая образование сгустков крови под микроскопом. Этому русского ученого по праву считают отцом гемостаза [1]. Склеиваясь между собой, Тг закрывают дефект, а выделяя различные факторы роста, способствуют его заживлению. Количественный недостаток и дисфункции Тг приводят к кровотечениям. Причин для развития тромбоцитопении множество. Мегакариоцитарный росток быстро реагирует на неблагоприятные воздействия различных патологических состояний,

таких как инфекции, гипоксия, недоношенность, снижая продукцию Тг или оказываясь неспособным восполнить их циркулирующий пул при избыточном потреблении. Соответственно, у пациента возникает риск кровотечений, а клиницисты пытаются предупредить эту угрозу заместительной терапией – трансфузией Тг. В 1941 г. было проведено первое переливание плазмы, обогащенной тромбоцитами, а концентраты Тг впервые использовал R.H. Levin с коллегами в 1965 г. [2]. Но эти публикации касались взрослых пациентов. Новорожденные дети, в особенности недоношенные и глубоко недоношенные, представляют особый контингент пациентов, которые часто имеют тромбоцитопению. Поиску ответов на вопросы, когда оправдано делать им коррекцию тромбоцитопении и какими тромбоцитными компонентами, посвящена данная статья.

В данном обзоре не рассматриваются такие причины тромбоцитопении, как миелодисплазия, костномозговые инфильтративные процессы, синдромы недостаточности костного мозга, врожденные нарушения функции тромбоцитов и апластическая анемия, гипопролиферативная тромбоцитопения, возникающая в результате химиотерапии или лучевой терапии. Это особые состояния, требующие использования соответствующих протоколов специалистов-гематологов.

Когда и кому переливать?

Чрезмерное переливание тромбоцитов уже давно считается фактором повышенного риска смерти среди новорожденных [3]. В исследованиях С. Chen и коллег даже однократное переливание Тг было статистически значимо связано с летальностью, а каждое дополнительное переливание было связано с 0,5-кратным увеличением риска смертности среди недоношенных новорожденных [4].

Первое рандомизированное контролируемое исследование неонатальных порогов переливания Тг было опубликовано в начале 1990-х гг. [5]. Недоношенные новорожденные с очень низкой массой тела при рождении (ОНИТ, <1500 г) с умеренной тромбоцитопенией (количество Тг $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) были случайным образом распределены (рандомизированы) для трансфузии Тг в течение первой недели жизни, когда количество Тг было $<150 \times 10^9/\text{л}$ или $<50 \times 10^9/\text{л}$. Авторы не обнаружили различий в частоте или тяжести внутричерепных нетравматических кровоизлияний в желудочки головного мозга (ВЖК) между двумя группами исследования [5]. Поскольку результатов других исследований не имелось, неонатологи приняли уровень Тг $50 \times 10^9/\text{л}$ в качестве стандартного порога для профилактического переливания Тг недоношенным новорожденным.

Многочисленные исследования начала 2000-х гг. выявили вариабельность порогов переливания Тг, используемых в различных отделениях интенсивной терапии для новорожденных [6–8]. Результаты опросов, в частности, показали, что неонатологи в Северной Америке часто назначают переливание Тг недоношенным новорожденным без кровотечений с уровнем Тг от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $149 \times 10^9/\text{л}$ [9]. Сравнение ответов американских и европейских неонатологов на опрос показало, что американские неонатологи проводят переливания при значительно более высоких значениях Тг [10]. Авторы исследования пришли к выводу, что одни лишь различия в практике приведут к проведению в 1,8 раза большего количества переливаний тромбоцитов в отделениях интенсивной терапии США.

Katherine A. Sparger с коллегами в анализе реальной практики переливания Тг в отделениях интенсивной терапии США установили, что высокий процент новорожденных с ОНМТ (23,8%) получали переливание Тг во время пребывания в отделении интенсивной терапии, со средним значением 4,3 трансфузии на ребенка [11]. Большинство (65,2%) переливаний Тг проводилось при исходном уровне Тг не менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Эти данные контрастировали с британскими отделениями интенсивной терапии, в которых средний уровень Тг, при котором проводилось переливание крови, составлял $27 \times 10^9/\text{л}$ [12]. Вместе эти исследования подтвердили, что американские неонатологи обычно придерживаются более либеральных порогов переливания, чем европейские коллеги. В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем почти 170 младенцев с числом Тг $< 60 \times 10^9/\text{л}$, риск кровотечения был статистически значимо связан с более низким гестационным возрастом при рождении (63% среди младенцев < 28 недель беременности по сравнению с 14% среди детей со сроком гестации ≥ 28 недель), но не при более низком количестве тромбоцитов [12].

Более 2/3 переливаний Тг новорожденным назначаются с профилактической целью [13]. При кровотечении часто переливают Тг, чтобы поддержать их количество более $50 \times 10^9/\text{л}$ [14], хотя это зависит от степени и основной причины кровотечения [6, 15, 16]. Например, порог увеличивается выше $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ новорожденным с кровотечением во время проведения ЭКМО или во время хирургической операции [14, 15]. Пороги для профилактического переливания Тг гораздо более противоречивы. Из-за высокого риска тромбоцитопении и кровотечений недоношенным новорожденным обычно проводят профилактическое переливание Тг, когда их количество падает ниже произвольного предела, который обычно выше, чем у детей старшего возраста или взрослых [17].

Патогенез кровотечения у недоношенных новорожденных сложен и многогранен и является результатом взаимодействия факторов, специфичных для стадии развития (таких как хрупкость сосудов, сердечно-сосудистая и дыхательная нестабильность, изменения сосудистого перфузионного давления) [18], а также факторов, связанных с основным заболеванием (сепсис, некротизирующий энтероколит, необходимость искусственной вентиляции легких и др.) [19]. Действительно, при одинаковой степени тромбоцитопении у детей с сепсисом, некротизирующим энтероколитом (НЭК) и аллоиммунной тромбоцитопенией частота серьезных кровотечений была выше, чем у детей с тромбоцитопенией, обусловленной задержкой внутриутробного развития [12].

Спустя двадцать пять лет после публикации М. Andrew первоначального исследования [5] было разработано международное многоцентровое рандомизированное исследование (PlaNеT-2), чтобы ответить на этот вопрос, можно ли безопасно переносить количество Тг ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии активного кровотечения. В этом исследовании 660 младенцев с гестационным возрастом менее 34 недель, без активного кровотечения и с количеством Тг $< 50 \times 10^9/\text{л}$ были рандомизированы для получения профилактических переливаний Тг, когда количество Тг было ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ (группа с высоким порогом) и ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ (группа с низким порогом) [20]. В группе с высоким порогом 90% младенцев получили по крайней мере одно переливание Тг по сравнению с 53% в группе с низким порогом. Удивительно, но в течение 28 дней после рандомизации в группе с высоким порогом был зарегистрирован значительно более высокий уровень летальности или крупных кровотечений по сравнению с группой с низким порогом (26% против 19%, снижение абсолютного риска на 7%).

Частота бронхолегочной дисплазии также была выше в группе с высоким порогом. Напротив, частота серьезных нежелательных явлений, связанных с переливанием тромбоцитов, была сопоставима в обеих группах [20].

Более поздний субанализ исследования PlaNeT-2 был посвящен поиску ответа на вопрос, приносит ли пользу низкий порог трансфузии Тг всем недоношенным новорожденным. Результат позволяет предположить, что профилактический порог переливания Тг $25 \times 10^9/\text{л}$ может быть принят у всех недоношенных новорожденных [21]. Особенно если принять во внимание ряд исследований, продемонстрировавших, что повышение порога трансфузии неэффективно для предотвращения кровотечений и что имеется прямая связь между переливанием тромбоцитов и увеличением неонатальной заболеваемости (сепсис, НЭК, ВЖК) и летальности [4, 6, 10, 22–24].

Из наиболее свежих исследований заслуживает особого внимания работа Helena Sofia Ribeiro и коллег, которые провели систематический обзор и метаанализ для оценки связи между трансфузией Тг у недоношенных новорожденных и летальностью, сильными кровотечениями, сепсисом и НЭК [25]. Вывод оказался аналогичным: переливание Тг недоношенным новорожденным связано с более высоким риском смерти, сепсиса и НЭК и, возможно, с более высокой частотой ВЖК.

С.М. Moore и А. Curley предположили ряд механизмов, объясняющих потенциальные негативные последствия трансфузий Тг [26]. Во-первых, это гемодинамический эффект. Недоношенным новорожденным переливают суспензии Тг в объеме (примерно 15 мл/кг), который в 3 раза превышает объем, обычно переливаемый взрослым или детям старшего возраста (5 мл/кг), но при той же продолжительности инфузии (за 30–60 минут). Незрелый герминативный матрикс боковых желудочков головного мозга, хрупкость сосудов и ограниченные возможности ауторегуляции мозгового кровотока недоношенного пациента увеличивают риск ВЧК. По этим причинам с момента публикации исследования PlaNeT-2 [20] Ferrer-Marín и Sola-Visner рекомендуют ограничить объем переливания Тг до 10 мл/кг и увеличить время переливания до 2–3 часов [13]. Это соответствует рекомендациям Американской ассоциации банков крови по переливанию продуктов крови со скоростью не более 5 мл/кг/ч. В подтверждение этой практики исследование, сравнивающее переливание Тг новорожденным в течение 30 минут и 2 часов, не выявило различий в восстановлении количества Тг [27]. Таким образом, это может быть подходящей стратегией для снижения риска осложнений переливания Тг крайне недоношенным пациентам.

Во-вторых, провоспалительный эффект трансфузий Тг. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что Тг играют ключевую роль в таких процессах, как воспаление и иммунные реакции [28]. Активированные тромбоциты взаимодействуют с лейкоцитами (нейтрофилами и моноцитами), модулируя функции друг друга. Тромбоциты усиливают активацию лейкоцитов, а нейтрофилы, в свою очередь, стимулируют активацию тромбоцитов, высвобождая эластазу и катепсин G. Последующие эффекты взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов включают, среди прочего, активацию тканевого фактора, продукцию воспалительных цитокинов как тромбоцитами, так и лейкоцитами.

Новорожденным пациентам переливают Тг, которые получают из крови взрослых доноров, а это другие Тг, обладающие более высокой реактивностью. Присутствие взрослых Тг может склонить неонатальный первичный гемостатический баланс в сторону протромботического состояния, образования микротромбов и воспаления [29].

Проангиогенные факторы, которые содержат T α , а также активные формы кислорода и медиаторы воспаления могут усугубить тяжесть бронхолегочной дисплазии [20].

Aikaterini K. Seliniotaki с коллегами установили сильное влияние трансфузий T α на развитие ретинопатии недоношенных (РН). В их исследованиях вероятность развития РН, требующей активного лечения, была в 16,7 раза выше у младенцев, получивших хотя бы одно переливание тромбоцитов, по сравнению с теми, кому не переливали тромбоциты [30]. Эта тема стала предметом массового активного изучения совсем недавно, поскольку авторы этого исследования делают следующий вывод: «Насколько нам известно, это первое исследование, подтверждающее связь переливания тромбоцитов с РН I типа. Для подтверждения наших выводов необходимы проспективные когортные исследования» [30]. В действительности такие работы ведутся активно и имеются далеко не единичные публикации [31–34]. Переливание T α высвобождает цитокины, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и другие иммуномодулирующие медиаторы и способствует воспалительным и пролиферативным процессам [35]. Тромбоцитопения сама по себе запускает высвобождение провоспалительных медиаторов [36]. Кроме того, T α несут в своих гранулах как про-, так и антиангиогенные факторы, которые могут избирательно высвобождаться. Таким образом, этот процесс может играть важную роль в развитии РН [37]. В результате тромбоцитопения может способствовать патогенезу РН на начальной фазе, поскольку снижение проангиогенных факторов может ограничивать развитие новых кровеносных сосудов сетчатки. На 2-й фазе развития РН переливание T α может ингибировать VEGF-индуцированную неоваскуляризацию из-за высвобождения антиангиогенного фактора из перелитых T α [38].

Какие тромбоциты переливать?

До того как попасть в вену пациента, T α проходят определенный путь. Любая манипуляция с T α теоретически может привести к активации или апоптозу клеток [39, 40]. Воздействие на T α пластика, центрифугирование, фильтры, газы, растворы и изменение температуры могут создать стресс, приводящий к изменениям их свойств [41, 42].

Тромбоцитные компоненты. Тромбоциты для переливания новорожденным и детям могут быть получены из цельной донорской крови или посредством афереза, часто считающегося «золотым стандартом».

Для получения T α из цельной крови (Whole Blood-Derived Platelet Concentrate, WB-PC) они извлекаются из обогащенной T α плазмы или из лейкотромбоцитарного слоя вручную или полуавтоматическими системами. В США для экстракции T α используется обогащенная T α плазма, тогда как в Европе предпочтительнее использовать лейкотромбоцитарный слой [43]. Одна единица WB-PC содержит не менее 60×10^9 T α , суспендированных в плазме объемом не менее 40 мл.

Тромбоцитные компоненты, полученные методом афереза (Single Donor PC Using Apheresis Technique, SDA-PC), по сравнению с WB-PC требуют больше времени, подвергают донора воздействию экстракорпорального контура и требуют более высоких производственных затрат. Они позволяют заготовить от одного донора тромбоцитные компоненты, содержащие в конечной единице не менее 200×10^9 T α , суспендированных в плазме 150–300 мл. Кроме того, аферез позволяет производить специфические продукты T α , такие как совместимые с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) или человеческим тромбоцитарным антигеном (HPA) [44]. Одна единица

аферезных Тг SDA-PC эквивалентна 4–6 и даже более единицам WB-PC. Содержание белков плазмы, включая все факторы свертывания крови, может быть снижено за счет заготовки Тг в добавочном растворе.

Два десятилетия назад лейкоцитам, присутствующим в различных компонентах крови, уделялось мало внимания. Однако позже было показано, что удаление лейкоцитов из различных компонентов крови может минимизировать риски, связанные с этими «загрязняющими лейкоцитами» [45, 46]. Лейкоциты из Тг удаляются с помощью методов центрифугирования и фильтрации. Результатом удаления лейкоцитов является значительное снижение передачи бактериальных и вирусных агентов, таких как цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна – Барр, а также снижение частоты лихорадочных реакций и иммуномодуляции, связанной с переливанием крови [47]. Минимизируется накопление воспалительных цитокинов из лейкоцитов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли) при хранении и транспортировке тромбоцитных компонентов. Подсчитано, что сами Тг являются источником большинства воспалительных факторов; однако нельзя исключить, что провоспалительные факторы, выделяемые лейкоцитами, потенцируют активацию Тг и высвобождение тромбоцитарных воспалительных факторов [48].

Несмотря на некоторые отдельные утверждения, очевидно, что удаление лейкоцитов больше не является предметом споров для большинства специалистов в области трансфузионной медицины [49].

Идея удаления лейкоцитов из крови была предложена Флемингом еще в 1920 г. Флеминг использовал ватную пробку в изогнутой стеклянной трубке с суженным коленом. Кровь помещали поверх ваты и пропускали через нее с помощью соски. Позже, в 1980-х гг., развитие технологий привело к разработке фильтров из ацетата целлюлозы первого поколения с эффективностью удаления лейкоцитов 98%. Хотя были достигнуты клинически приемлемые результаты, у них было два основных ограничения. Во-первых, они активировали комплемент С3 с последующей вазоконстрикцией и увеличением проницаемости капилляров. Во-вторых, эффективность удаления лейкоцитов сильно зависела от потока через фильтр, поэтому общий процесс фильтрации был медленным. Современные фильтры лишены этих недостатков. В настоящее время хорошего результата лейкодеплеции можно достичь с помощью лейкофильтров (99,99%), а также с помощью современных устройств для афереза.

Несмотря на лейкодеплецию, Тг могут передавать инфекцию ЦМВ. ЦМВ-отрицательные Тг показаны ЦМВ-отрицательным пациентам с трансплантацией паренхиматозных органов или костного мозга, иммунодефицитом и, что более актуально для данного обзора, глубоко недоношенным новорожденным и при внутриматочном переливании крови плоду [50]. В случае внутриутробных переливаний также рекомендуется предтрансфузионное гамма-облучение.

Совместимость по АВО-системе. АВО-совместимые Тг или идентичные Тг идеально подходят для переливания, чтобы свести к минимуму пассивный перенос несовместимой плазмы, содержащей изогемагглютинины, антитела анти-А, анти-В, которые могут вызвать у реципиента гемолиз и даже летальный исход [51, 52], и минимизировать разрушение Тг, экспрессирующих несовместимые АВО-антигены [53]. Объем плазмы у детей невелик и неспособен разбавить более высокие титры агглютининов АВО-системы другой группы крови в больших объемах плазмы донора, которые переливаются во время трансфузии Тг, и это, по всей видимости, является

основной причиной большей части осложнений. Летальные исходы зарегистрированы при переливании агглютининов, не совпадающих по системе АВО, в том числе и новорожденным и детям.

Другие клинические преимущества, связанные с трансфузией одноклеточных Тг по АВО-системе, включают улучшение восстановления количества Тг *in vivo* [53–56], снижение трансфузионных реакций и аллоиммунизации эритроцитов [57], снижение образования иммунных комплексов АВО-системы [58] и улучшение посттрансфузионного эффекта. Увеличивается выживаемость Тг при переливании. Многие из этих эффектов можно наблюдать при повторном переливании Тг, а не столько при однократной трансфузии. В недавно опубликованном большом исследовании не было обнаружено различий в дополнительных изменениях количества Тг или в реакциях на их трансфузию при сравнении однократного переливания несовпадающих по АВО Тг с переливаниями Тг, совпадающих по АВО-системе, детям в критическом состоянии [59]. В этом исследовании пациентов детского возраста оценивалось, влияет ли несовпадение АВО на прирост Тг после их трансфузии или возникают другие побочные реакции у детей в критическом состоянии. Никаких различий в приросте количества Тг между АВО-совместимыми и АВО-несовместимыми трансфузиями Тг не наблюдалось, а также не было никаких различий в трансфузионных реакциях или нежелательных явлениях между группами.

Патоген-редуцированные компоненты тромбоцитов. Благодаря многолетним исследованиям и разработкам тестов риск инфекций, передающихся при переливании крови, значительно снизился. Улучшения в основном коснулись областей отбора доноров, серологического тестирования и тестирования нуклеиновых кислот, лейкоредукции, бактериального тестирования, антисептической обработки кожи и методов асептической флеботомии [60].

Трансфузионно-трансмиссивные инфекции связаны с переливанием Тг больше, чем с любым другим продуктом крови, из-за необходимости хранить Тг при температуре 22 °С, при которой бактерии могут быстро размножаться [61–63]. Риск фатального бактериального заражения с летальным исходом при переливании Тг в 50 раз выше, чем при переливании эритроцитов [64, 65]. Рутинное тестирование на стерильность кажется не достаточно совершенным инструментом. Из-за небольшого количества бактерий в свежем препарате образец, проверенный на стерильность, может фактически содержать очень малое количество бактерий и тем самым давать ложноотрицательный результат [66]. Поскольку срок годности Тг ограничен 3–7 днями, результаты бактериального посева могут быть получены уже после того, когда тромбоцитные компоненты будут перелиты. Кроме того, всегда существует вероятность появления новых патогенов или их мутаций, которые еще не обнаруживаются с помощью используемой системы тестирования. Несмотря на достижения в области скрининга нуклеиновых кислот и серологического тестирования на присутствие известных патогенов, таких как ВИЧ и вирусы гепатита, могут возникать мутации, которые не поддаются выявлению ныне используемыми тестами [60].

Исторически сложилось так, что сообщество трансфузиологов реагировало на возникающие инфекционные заболевания путем добавления новых критериев отсрочки донорства и введения новых скрининговых тестов. Однако такая тактика проблематична в условиях ограниченного числа доноров и постоянно растущей стоимости лабораторных анализов.

Технологии инактивации/снижения количества патогенов обеспечивают потенциальное решение этих проблем. Кроме того, что имеет огромное практическое значение, срок хранения продуктов Тг может быть увеличен с 3–5 до 7 дней. Существует несколько методов инактивации патогенов, которые можно использовать для отдельных фракционированных компонентов цельной крови – Тг и плазмы. Но не все они повсеместно одобрены и применяются.

Две разные технологии, основанные на гетероциклических соединениях с облучением ультрафиолетом, были разработаны и изучены в попытке применить патоген-редуцирование на практике для Тг.

Существующие технологии снижения количества патогенов открывают потенциал для устранения или инактивации вирусных, бактериальных и паразитарных патогенов в тромбоцитах. В этих системах используется фотоактивное соединение (например, амотосален в INTERCEPT или рибофлавин в MIRASOL), которое при воздействии ультрафиолетового света предотвращает репликацию ДНК, необходимую для выживания патогена.

Однако неонатальные и педиатрические пациенты были недостаточно представлены в исследованиях этих систем, и данные свидетельствуют о том, что количество Тг, уменьшенное в ходе проведения процедуры патоген-редукции, может увеличить риск рефрактерности Тг и увеличить потребность в повторном переливании Тг в некоторых группах населения [67]. Кроме того, существует вероятность возникновения кожной сыпи у новорожденных, которые получают Тг со сниженным содержанием патогенов, содержащие соединения псоралена, такие как амотосален, и одновременно получают сопутствующую фототерапию по поводу гипербилирубинемии с использованием устройств с пиковой длиной волны 425 нм. В недавнем 21-месячном отчете одного центра использование Тг со сниженным содержанием патогенов было связано с повышенной частотой трансфузий Тг детям, но аналогичная частота побочных эффектов была отмечена между новорожденными и педиатрическими пациентами, которым переливали обычные и Тг с пониженным содержанием патогенов [68].

Oliver Garraud с коллегами высказали подозрение, что внедрение патоген-редуцирующих технологий нередко откладывается по экономическим причинам, а не по медицинским [43]. «Как ни странно, процесс принятия решений иногда может быть ускорен такими неблагоприятными событиями, как смертельная бактериальная инфекция, передающаяся при переливании крови. Такой случай у ребенка побудил медицинские власти Швейцарии потребовать внедрения патоген-редуцирующих технологий по всей стране в течение двух лет» [43].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Здоровые доношенные новорожденные имеют низкий риск развития кровотечений. Однако недоношенные и больные новорожденные подвергаются повышенному риску как тромбоцитопении, так и кровотечений, им переливают Тг от взрослых доноров (в большинстве случаев в профилактических целях), когда порог Тг падает ниже предела, обычно более высокого, чем тот, который установлен для взрослых. Эта многолетняя либеральная практика переливания Тг этой уязвимой группе пациентов не только не смогла снизить риск развития кровотечения, но, наоборот, увеличивает частоту кровотечений и летальность. Переливание Тг недоношенным

новорожденным связано с более высоким риском смерти, сепсиса и НЭК и с высокой вероятностью с повышенной частотой ВЖК.

Данные современных исследований предполагают необходимость рассмотрения порога для трансфузии Тг в $25 \times 10^9/\text{л}$ как более предпочтительного по сравнению с порогом $50 \times 10^9/\text{л}$ для всех больных новорожденных, включая новорожденных с высоким риском развития геморрагического синдрома и/или летальности. Переливание тромбоцитов стало во многих отношениях более безопасным благодаря изменениям в методах сбора и обработки крови, достижениям в технологиях хранения. Эти методы не статичны и в настоящее время развиваются и совершенствуются.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Makatsaria N.A. The Father of Blood Clotting. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):96–8. (in Russian)
2. Levin R.H., Pert J.H., Freireich E.J. Response to transfusion of platelets pooled from multiple donors and the effects of various technics of concentrating platelets. *Transfusion*. 1965;5:54–63.
3. Elgendy M.M., Durgham R., Othman H.F. et al. Platelet transfusion and outcomes of preterm infants: a cross-sectional study. *Neonatology*. 2021;118(4):425–33.
4. Chen C., Wu S., Chen J. et al. Evaluation of the Association of Platelet Count, Mean Platelet Volume, and Platelet Transfusion with Intraventricular Hemorrhage and Death Among Preterm Infants. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2237588. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37588.
5. Andrew M., Vegh P., Caco C. et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr*. 1993;123(2):285–91.
6. Del Vecchio A., Sola M.C., Theriaque D.W. et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion*. 2001;41(6):803–8.
7. Garcia M.G., Duenas E., Sola M.C. et al. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2001;21(7):415–20.
8. Murray N.A., Howarth L.J., McCloy M.P. et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med*. 2002;12(1):35–41.
9. Josephson C.D., Su L.L., Christensen R.D. et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics*. 2009;123(1):278–85.
10. Cremer M., Sola-Visner M., Roll S. et al. Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion*. 2011;51(12):2634–41.
11. Sparger K., Assmann S., Granger S. et al. Platelet Transfusion Practices Among Very-Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr*. 2016;170(7):687–94.
12. Stanworth S.J., Clarke P., Watts T. et al.; Platelets and Neonatal Transfusion Study Group. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009;124(5):e826–e34.
13. Ferrer-Marin F., Sola-Visner M. Neonatal platelet physiology and implications for transfusion. *Platelets*. 2022;33(1):14–22.
14. Kahn S., Chegondi M., Nellis M.E., Karam O. Overview of Plasma and Platelet Transfusions in Critically Ill Children. *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:601659. doi: 10.3389/fped.2020.601659.
15. Patel R.M., Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. *Cur Opin Hematol*. 2019;26(6):466–72.
16. Kenton A.B., Hegemier S., Smith E.O. et al. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. *J Perinatol*. 2005;25(3):173–7.
17. Ferrer-Marin F., Josephson C., Sola-Visner M. Distinct Differences in Platelet Production and Function between Neonates and Adults: Implications for Platelet Transfusion Practice. *Transfusion*. 2013;53(11):2814–21.
18. Stanworth S.J. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:512–6.
19. Ustinovich Y.A., Sapotnitski A.V. Perinatal period aspects as a risk factors for cerebral hemorrhage development in premature infants. *Reproductive Health Eastern Europe*. 2013;3(27):80–8. (in Russian)
20. Curley A., Stanworth S.J., Willoughby K. et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Eng J Med*. 2019;380(3):242–51.
21. Fustolo-Gunnink F.K., van Klaveren D. et al. PlaNet-2 MATISSE Collaborators. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. *Blood*. 2019;134(26):2354–60. *Blood*. 2020;135(24):2199.
22. Kumar J., Dutta S., Sundaram V. et al. Platelet Transfusion for PDA Closure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20182565. doi: 10.1542/peds.2018-2565.
23. Patel R.M., Josephson C.D., Shenvi N. et al. Platelet transfusions and mortality in necrotizing enterocolitis. *Transfusion*. 2019;59(3):981–8.
24. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates. *Frontiers in pediatrics*. 2021;9:627715. doi: 10.3389/fped.2021.627715.
25. Ribeiro H.S., Assunção A., Vieira R.J. et al. Platelet transfusions in preterm infants: current concepts and controversies – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(8):3433–43.
26. Moore C.M., Curley A. Platelet transfusion thresholds in neonatal medicine. *Early Hum Dev*. 2019;138:104845. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104845.
27. Dannaway D.C., Noori S. A randomized trial of platelet transfusions over 30 vs 120 minutes: is there an effect on post-transfusion platelet counts? *J Perinatol*. 2013;33(9):703–6.
28. Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015;126(5):582–8.
29. Ferrer-Marin F., Chavda C., Lampa M. et al. Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(5):1020–8.
30. Seliniotaki A.R., Lithoxopoulou M., Moutzouri S. et al. Is thrombocytopenia and postnatal weight gain associated with treatment-requiring retinopathy of prematurity? A matched case-control study. *Acta Ophthalmol*. 2023;101(4):433–42.

31. Cakir B, Liegl R, Hellgren G. et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*. 2018;3(19):e99448. doi: 10.1172/jci.insight.99448.
32. Jensen A.K., Ying G.S., Huang J. et al. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J Aapos*. 2018;22(2):119–23.
33. Sancak S., Toptan H.H., Gokmen Yildirim T. et al. Thrombocytopenia as a risk factor for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2019;39(4):706–11.
34. Lundgren P, Lundberg L., Hellgren G. et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111(1):79–85.
35. Stolla M., Refaai M.A., Heal J.M. et al. Platelet transfusion: the new immunology of an old therapy. *Front Immunol*. 2015;6:28. doi: 10.3389/fimmu.2015.00028.
36. Sola-Visner M., Bercovitz R.S. Neonatal platelet transfusions and future areas of research. *Transfus Med Rev*. 2016;30(4):183–8.
37. Hengartner J.E., Jr, Richardson J.L., Patel-Hett S. et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*. 2008;111(3):1227–33.
38. Hengartner T., Mark Adams M., Pfister R.E. et al. Associations between Red Blood Cell and Platelet Transfusions and Retinopathy of Prematurity. *Neonatology*. 2021;117(5):562–8.
39. Sandgren P, Meinke S, Eckert E. et al. Random aggregates in newly produced platelet units are associated with platelet activation and release of the immunomodulatory factors sCD40L and RANTES. *Transfusion*. 2014;54:602–12.
40. Nguyen K.A., Cognasse C., Boussoulade F. et al. Platelet components in Blood Transfusion: processing, norm and quality assurance principles to ensure tolerance and safety. *Hématologie*. 2013;19:371–82.
41. Garraud O., Cognasse F. Platelet Toll-like receptor expression: the link between "danger" ligands and inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010;9:322–33.
42. Semple J.W., Italiano J.E. Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Na Rev Immunol*. 2011;11:264–74.
43. Garraud O., Cognasse F., Tissot J.D. et al. Improving platelet transfusion safety: biomedical and technical considerations. *Blood Transfus*. 2016;14:109–22.
44. Vassallo R.R., Murphy S. A critical comparison of platelet preparation methods. *Curr Opin Hematol*. 2006;13:323–30.
45. Yazer M.H., Podlosky L., Clarke G., Nahiriak S.M. The effect of Prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reaction to platelet concentrates and RBC. *Transfusion*. 2004;44:10–5.
46. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. The Trial to Reduce Alloimmunization to platelet Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1861–9.
47. Sharma R.R., Marwaha N. Leukoreduced blood components: advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transfus. Sci*. 2010;4:3–8.
48. Garraud O., Hamzeh-Cognasse H., Pozzetto B. et al. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions – new clues for immunopathology? *Crit Care*. 2013;17:236. doi: 10.1186/cc12716.
49. Vamvakas E.C. The abandoned controversy surrounding universal white blood cell reduction. *Blood Transfus*. 2014;12:143–5.
50. Gajewski J.L., Johnson V.V., Sandler S.G. et al. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2008;112:3036–47.
51. Harris S.B., Josephson C.D., Kost C.B., Hillyer C.D. Nonfatal intravascular hemolysis in a pediatric patient after transfusion of a platelet unit with high-titer anti-A. *Transfusion*. 2007;47(8):1412–7.
52. Josephson C.D., Castillejo M.I., Grima K., Hillyer C.D. ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2010;42(1):83–8.
53. Julmy F., Ammann R.A., Taleghani B.M. et al. Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inferior to that of ABO-identical PLTs. *Transfusion*. 2009;49(1):21–33.
54. Heal J.M., Blumberg N., Masel D. An evaluation of crossmatching, HLA, and ABO matching for platelet transfusions to refractory patients. *Blood*. 1987;70(1):23–30.
55. Triulzi D.J., Assmann S.F., Strauss R.G. et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(23):5553–62.
56. Slichter S.J., Davis K., Enright H. et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005;105(10):4106–14.
57. Henrichs K.F., Howk N., Masel D.S. et al. Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients: approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence. *Transfusion*. 2012;52(3):635–40.
58. Blumberg N., Cholette J.M., Schmidt A.E. et al. Management of Platelet Disorders and Platelet Transfusions in ICU Patients. *Transfus Med Rev*. 2017;31(4):252–7.
59. Nellis M.E., Goel R., Karam O. et al. Effects of ABO Matching of Platelet Transfusions in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(2):e61–e9.
60. Gathof B.S., Tauszig M.E., Picker S.M. Pathogen inactivation/reduction of platelet concentrates: turning theory into practice. *ISBT Sci Ser*. 2010;5(1):114–9.
61. Christensen R.D., ed. *Blood Banking and Transfusion Issues in Perinatal Medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000.
62. Kuehnert M.J., Roth V.R., Haley N.R. et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*. 2001;41(12):1493–9.
63. Hillyer C., Josephson C., Blajchman M. et al. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation. Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. *Hematology*. 2003;575–89.
64. Brecher M.E., Hay S.N. The role of bacterial testing of cellular blood products in light of new pathogen inactivation technologies. *Blood Therapies Med*. 2003;3:49–55.
65. Blajchman M.A. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol*. 2002;108:59–67.
66. Montag T. Strategies of bacteria screening in cellular blood components. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:926–32.
67. Estcourt L.J., Malouf R., Hopewell S. et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD009072.
68. Schulz W.L., McPadden J., Gehrie E.A. et al. Blood Utilization and Transfusion Reactions in Pediatric Patients Transfused with Conventional or Pathogen Reduced Platelets. *J Pediatr*. 2019;209:220–5.