

ПИЛИПЕНКО М.М.¹, ДУБРОВ С.О.^{2,3}

ТРАНСФУЗІЙНА ТА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ МАСИВНІЙ КРОВОВТРАТІ. ЧАСТИНА 3. ФІЗІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ТА ОБМЕЖЕННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПЛАЗМИ ТА КРІОПРЕЦИПІТАТУ ДЛЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ

¹ Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна² Міністерство охорони здоров'я України, Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

АБСТРАКТ

Проведення гемотрансфузій при масивних кровотечах (МК) повинно здійснюватися за принципами гемостатичної ресусцитації і одночасно відновлювати як транспорт кисню (про що ми детально писали в своїй попередній публікації), так і компенсувати дефіцит факторів згортання та тромбоцитів. Фактори згортання (особливо фібриноген) і тромбоцити пасивно втрачаються з кров'ю, що витькає, а також активно втрачаються під час формування тромбів. Хоча принципи гемостатичної ресусцитації відомі і активно пропагуються вже понад десятиліття, на сьогодні все ще не вирішені логістичні проблеми з доступністю однорупної свіжозамороженої плазми (СЗП) і, тим більше, тромбоцитів та кріопреципиту на етапі початку ресусцитації. Складність вирішення організаційних та логістичних аспектів не дає змоги повною мірою впровадити принципи гемостатичної ресусцитації в рутинну клінічну практику лікування МК в Україні. Дефіцит компонентів крові на початковому етапі ресусцитації змушує деяких лікарів до переливання кристалоїдних і навіть колоїдних розчинів, що при МК може посилювати коагулопатію за рахунок розведення крові. В цій статті ми наведемо патофізіологічні обґрунтування раннього відновлення факторів коагуляції шляхом проведення збалансованої гемостатичної трансфузійної терапії із застосуванням СЗП та кріопреципиту. При МК часто виникає гостра необхідність швидкої корекції коагулопатії, а коли група крові хворого ще не визначена, або коли однорупна СЗП все ще не готова для переливання то виникає нагальна потреба в трансфузії СЗП від універсального донора АВ (IV групи). Створення запасів СЗП від універсального донора АВ (IV) доцільне в більшості лікувальних закладів, особливо тих, де при МК чи численному та масовому надходженні хворих вірогідне виникнення дефіциту СЗП інших груп крові.

За відсутності достатньої кількості компонентів та препаратів крові, що містять фактори згортання та тромбоцити, варто розглянути можливість переливання теплої цільної крові (ЦК) чи консервованої ЦК.

Ключові слова: масивна кровотеча, масивна крововтрата, тяжка кровотеча, коагулопатія споживання, гіпокоагуляція, коагулопатія розведення, фібриноген, свіжозаморожена плазма, кріопреципиту, гемостатична ресусцитація, цільна кров.

ВСТУП

Останнім часом існують чіткі тенденції до збільшення використання свіжозамороженої плазми (СЗП) при тяжких кровотечах (ТК) та масивних кровотечах (МК) і зменшення її використання за іншими показами [1, 2]. Бережне використання плазми за іншими показами, окрім гострої гіпокоагуляції, за рахунок застосування більш специфічних компонентів та препаратів є ознакою шанобливого

ставлення до донорів крові. Серед компонентів крові, які застосовуються за специфічними показами, слід виділити тромбоцити, серед препаратів крові – кріопреципиту та концентрати факторів згортання.

Нагадаємо, що під ТК розуміють гостру крововтрату понад 20 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК), а найбільш визнаним діагностичним критерієм МК є втрата половини ОЦК за період до

Для кореспонденції: ПИЛИПЕНКО МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ, Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №2, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: maxpyl@yahoo.com

3 год або крововтрата з темпом понад 150 мл/хв (тривалістю понад 10 хв) [3, 4]. На початкових етапах інтенсивної кровотечі розрізнити ТК та її найбільш тяжку форму – МК складно, тому більшість діагностичних та лікувальних заходів, що спрямовані на визначення показів до гемотрансфузії та методів її проведення, для ТК та МК є аналогічними [5, 6].

В минулих публікаціях ми вже наводили патофізіологічно обгрунтовані пояснення, та літературні джерела, які роз'яснюють, чому розчини колоїдів та кристалолідів, які десятиліттями використовували як стартові, при лікуванні МК не приносять користі, а часто є шкідливими [3, 4, 5]. Ми також наводили обгрунтування необхідності раннього застосування еритроцитарних компонентів крові (ЕКК), а у цій публікації ми обгрутуємо необхідність раннього застосування СЗП та кріопреципітату, а за їх відсутності або недостатній кількості – цільної крові. В наступній публікації ми плануємо завершити характеристику компонентів та препаратів крові і охарактеризувати емпіричне чи цілеспрямоване використання тромбоцитів та концентратів факторів згортання (КФЗ).

Фізіологічне обгрутування раннього використання СЗП, кріопреципітату та КФЗ, тромбоцитарних компонентів крові (ТКК) та тромбоконцентрату (ТК) полягає в обмеженні запасів факторів згортання та тромбоцитів в організмі та нездатності організму самостійно забезпечувати надійний гемостаз при МК. Використання згаданих компонентів та препаратів крові у збалансованому співвідношенні дозволяє тією чи іншою мірою компенсувати коагулопатію, пов'язану зі споживанням факторів згортання чи їх розведенням. Прогресування ж такої коагулопатії може посилювати кровотечу, підвищувати крововтрату і поглиблювати стан шоку, при якому буде посилюватися і сама коагулопатія. Якщо ж при загрозовій для життя кровотечі не доступні компоненти крові у збалансованому співвідношенні, яке нагадує цільну кров, то слід якраз розглянути можливість переливання цільної крові. До недавнього покази щодо використання цільної крові розглядалися у більш вузькому спектрі – тільки коли при загрозових для життя кровотечах були відсутні всі компоненти крові (передусім ЕКК). Іншими словами, відсутність можливості вчасно переливати плазму та тромбоцити у збалансованому співвідношенні при МК раніше ще не вважали за покази до застосування ЦК, а зараз відсутність окремих компонентів крові вже є цілком достатнім показом для розгляду питання про трансфузію ЦК.

Для розуміння згаданих вище передумов для широкого використання СЗП, її переваг та обмежень, порівняно із застосуванням теплої ціль-

ної крові, ми в цій публікації спочатку наводимо фізіологічні характеристики плазми та наявних в ній компонентів згортання крові. Після цього ми прагнемо окреслити найбільш значимі та вагомі результати клінічних досліджень ефективності СЗП та її похідного – кріопреципітату. В заключній частині ми наведемо способи і методи використання СЗП, що ще не увійшли до рутинної практики в Україні, а також окреслимо перспективи їх впровадження.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЗМИ ТА НАЯВНИХ В НІЙ КОМПОНЕНТІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ.

Групова приналежність СЗП та кріопреципітату за АВО, аглютиніни

Як нативна плазма, так і СЗП містять в собі антитіла до антигенів А чи/та В, які належать до гамма-глобулінів і спричиняють аглютинацію еритроцитів, що містять на собі вказані антигени. Назва аглютиніни походить від лат. Agglutinatio, тобто склеювання. Загальновідомо, що в сироватці крові людини наявні тільки антитіла до тих антигенів (аглютиногенів), які відсутні в еритроцитах даної людини. Наприклад, при групі крові О (I) в організмі людини відсутні антигени А та В, тому у такої людини є аглютиніни α (анти-А) та β (анти-В), отже таку плазму можна лити лише людям, які мають цю ж групу крові О (I), а іншим – не можна. При групі крові АВ (IV) у людини наявні антигени А та В, тому у такої людини відсутні аглютиніни α (анти-А) та β (анти-В). Отже плазму АВ (IV), за невідкладної потреби, можна переливати людям будь-якої групи і саме ця група плазми є так званою плазмою від універсального донора. Таким чином, можемо зробити узагальнення, що відповідні один одному аглютиногени та аглютиніни (А і α , В і β) за фізіологічних умов в крові того самого організму одночасно перебувати не можуть.

Слід зазначити, що потенційна шкода від потрапляння несумісних за АВО аглютинінів плазми крові (як з СЗП, так і з цільної крові чи з кріопреципітату) значно і суттєво менша, ніж від попадання несумісних за АВО еритроцитів. Так, кількість аглютинінів (анти-А та анти-В) в крові (а отже і в СЗП) в дуже багато разів менша, ніж аглютиногенів А та В. Так, при проведенні проб на сумісність (Cross-matching), кількість плазми реципієнта повинна в декілька разів перевищувати кількість еритроцитів донора. Якщо ж в клінічній практиці несумісна за АВО плазма потрапляє до реципієнта, то вона додатково розводиться його плазмою, що теж знижує аглютинаційний потенціал наявних в плазмі донора аглютинінів. Для виникнення аглютинації in-vitro необхідні більш-



Малюнок 1. Етикетки на СЗП груп О (I), А (II) та В (III) старого зразка. Група А (II) виділена синьою косою лінією, а В (III) – червоною [джерело малюнка: <https://prozorro.sale/auction/BSE001-UA-20220210-98680/>].

менш статичні умови протягом певного часу, що відрізняється від динаміки руху крові в умовах організму. Виходячи з цих фактів, лікар повинен оцінювати та усвідомлювати ризики переливання несумісних за АВО аглютининів, методи обстеження та виявлення ускладнень, і про це буде детально описано нижче.

Донедавна на етикетках з СЗП групу А (II) виділяли синьою косою лінією, а В (III) – червоною (мал. 1). Проте, з впровадженням вимог глобального стандарту щодо термінології, ідентифікації, кодування та маркування медичних продуктів людського походження ISBT 128, кольорова ідентифікація груп крові вже не передбачена (мал. 2). Іншою зміною в маркуванні є інформація про донатора, яку банк крові вносить у вигляді п'яти великих цифр у лівому кутку етикетки (мал. 2).

Кріопреципітат має ту ж групову приналежність, що і плазма, оскільки його отримують з плазми крові, а в процесі його приготування в нього можуть ще й додавати невелику кількість плазми крові. Тож, якщо кріопреципітат виготовляють із плазми певної групи та позначають груповою приналежністю, його використання теж повинно бути з урахуванням АВО приналежності (особливо, при його застосуванні у високих дозах).

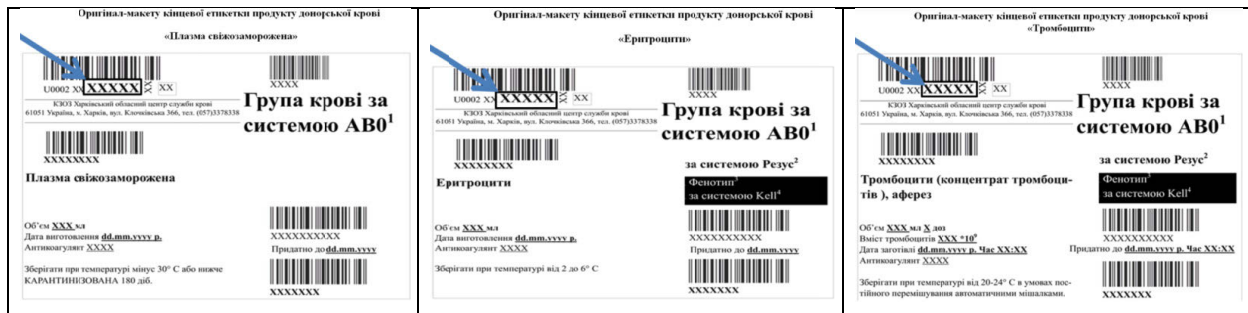
Обмежене значення резус фактора (Rh) для СЗП та кріопреципітату

Наявність в еритроцитах антигену Rh+ (позитивного резус фактору) гарантовано свідчить про

відсутність в плазмі аглютининів анти Rh. Тому плазма Rh+ пацієнта може бути перелита як Rh+ так Rh- пацієнтам. Але відсутність в еритроцитах антигену Rh+ зовсім не означає наявність в плазмі аглютининів анти Rh. На відміну від аглютининів до антигенів за груповою приналежністю АВО, які обов'язково присутні при відсутності відповідного антигена, аглютинини на Rh+ виробляються лише за попередньої імунізації Rh-негативного пацієнта Rh+ еритроцитами. Випадки імунізації Rh-негативного пацієнта Rh+ еритроцитами найчастіше спостерігаються при Резус конфлікті вагітних, коли у Rh-негативної матері виробляються антитіла до Rh+ плода. Іншою причиною такої імунізації може бути переливання Rh-негативному реципієнту Rh+ еритроцитів.

Виходячи з перерахованого, можна стверджувати, що значення резус-фактора для плазми значно менше, ніж для еритроцитів, тому при переливанні СЗП врахування її резусу в більшості випадків не обов'язкове (мал. 2). Більше того, на пакетах з плазмою зазначати Резус фактор не обов'язково, і останніми роками значення Резусу як у розвинених країнах, так і в Україні, зазначається все рідше.

Якщо ж теоретично і можна змодельовати ситуацію, коли аглютинини до Резус-фактора можуть мати негативний і клінічно-значимий вплив на реципієнта, то вона могла б виглядати наступним чином. Пацієнту з наявністю Резус Rh+ антигену переливають велику кількість Резус-негативної



Малюнок 2. Оригінал-макет етикетки на СЗП, еритроцитах та тромбоцитах, який відображає вимоги щодо маркування компонентів донорської крові [7].

На етикетці від СЗП відсутнє місце для внесення групи крові за системою Резус та фенотип за системою Kell, тоді як на еритроцитах та тромбоцитах Резус та фенотип за системою Kell необхідно друкувати. Стрілочками у верхньому лівому кутку етикетки помічена інформація про донацію, яку банк крові вносить у вигляді п'яти великих цифр.

Rh– плазми, кожен донор якої був попередньо імунований Rh+ еритроцитами (або під час вагітності або після переливання Rh+ ЕКК). Як бачимо, вірогідність такого збігу обставин вкрай низька.

Ситуація, коли Резус-негативному (Rh–) пацієнту може нашкодити Резус-позитивна (Rh+) плазма шляхом виникнення Резус-конфлікту, практично неможлива, оскільки така плазма не містить аглютининів до Резус-фактора. Виходячи з наведених вище фізіологічних та імунологічних передумов, слід підкреслити, що вимог щодо врахування чи підбору Резус фактору як одноступінної СЗП, так і СЗП від універсального донора АВ (IV), бути не повинно. Разом з тим, в деяких документах, які регламентують переливання СЗП, помилково зазначаються вимоги щодо необхідності переливання саме Резус-негативної СЗП від універсального донора АВ (IV). Такі неточності вірогідно допускаються тому, що ці ж документи регламентують переливання від універсального донора саме Резус-негативних еритроцитів О (I) Rh– (хоча це твердження теж не безпеліційне і стосується більше жінок дітородного віку). Тобто, Rh– плазми мабуть механічно зазначають по аналогії з Rh– еритроцитами, хоча наведене вище фізіологічне та імунологічне обґрунтування вказує на те, що ця аналогія не виправдана. Таке положення зазначене і в Стандарті медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на догоспітальному та госпітальному етапах при травмі», затверджені Наказом МОЗ України № 1192 від 11 липня 2022 р., зокрема на сторінці 12 в пункті 8 зазначено: «слід використовувати трансфузію ЕКК групи О (I) резус-негативної («універсальний донор») та/або ПСЗ групи АВ (IV) резус-негативної реципієнту з будь-якою групою та резус-належністю». В цьому пункті вимоги до універсальної плазми АВ (IV) варто було б наводити без вимог до статусу її Резус фактора.

Фізіологічні та імунологічні передумови для використання СЗП від універсального донора

В своїх попередніх публікаціях ми вже наводили передумови, фізіологічні обґрунтування, покази та обмеження для використання еритроцитів (ЕКК) від універсального донора [3, 4, 8]. З урахуванням тенденції до більш раннього застосування СЗП, у цьому підрозділі ми більш детально наводимо передумови для використання СЗП від універсального донора, а в наступних підрозділах ми наводимо доказову базу ефективності та безпечності такого підходу.

Для того, щоб зрозуміти доступність СЗП та ЕКК від універсального донора, ми наводимо розповсюдженість в Україні кожної з груп крові та Резус-фактора, а також характеристики груп щодо можливості їх застосування:

1. О (I, перша група) – 37 % (32 % Rh+ і 5 % Rh–). В еритроцитах ВІДСУТНІ аглютиногени А та В, тому може бути універсальним донором еритроцитів (в розвинених країнах така практика широко розповсюджена вже протягом півстоліття). Підходи до Резус-статусу пацієнта для універсальної донації ЕКК відрізняються в різних країнах і в різних лікарнях в межах країни; О (I) Rh+ дедалі частіше використовують для визначення групи крові у чоловіків і у жінок НЕ репродуктивного віку. В плазмі є аглютиніни анти-А та анти-В, тому СЗП може переливатися виключно одноступінно (лише цій групі О (I)).
2. А (II, друга група) – 40 % (34 % Rh+ і 6 % Rh–). Еритроцити містять аглютиноген А і можуть переливатися лише одноступінно. В плазмі є аглютиніни анти-В, тому СЗП в Україні може переливатися лише одноступінно. Оскільки в США та Європі ця група значно більш розповсюджена, ніж АВ (IV), то за останні роки проведено вже

понад десять досліджень, в яких СЗП групи А (II) використовували в якості універсальної ще до визначення групової приналежності (див. підрозділ нижче). Безпека не одностороннього переливання СЗП групи А (II) багато в чому залежала від титру в ній аглютининів анти-В.

3. В (III, третя група) – 17 % (15% Rh+ і 2% Rh–). Еритроцити містять аглютиноген В, а плазма – аглютинини анти-А, тому і ЕКК і СЗП можуть переливатися лише односторонньо.
4. АВ (IV, четверта група) – 6 % (5 % Rh+ і 1 % Rh–). В еритроцитах є аглютиногени А та В, тому вони можуть переливатися лише односторонньо. В плазмі ВІДСУТНІ аглютинини анти-А та анти-В, тому СЗП може бути універсальним донором незалежно від Резус-статусу пацієнта. Низька розповсюдженість групи АВ (IV) в популяції по всьому світу обумовлює дефіцит універсальної СЗП і спрямовує на пошуки інших варіантів універсальної плазми (наприклад, А (II)).

Поняття універсального реципієнта ЕКК та СЗП має певне теоретичне значення, яке може мати і певне клінічне значення ЛИШЕ в екстремальних ситуаціях за АБСОЛЮТНИМИ ЖИТТЄВИМИ показами. Так, пацієнти з групою О (I, перша група) оскільки в крові не мають аглютиногенів А і В, то вони можуть бути універсальними реципієнтами СЗП. Група АВ (IV) не має аглютининів анти-А та анти-В, тому може бути реципієнтом ЕКК від інших груп, але з урахуванням Резус-статусу. Разом з тим, такі підходи до гемотрансфузій не напрацьовані, в клінічній практиці їх використовують вкрай рідко, а отже, вони можуть супроводжуватися значно більшою кількістю помилок та вищою частотою розвитку ускладнень. Тому ані в закордонних керівництвах, ані в регуляторних документах в Україні НЕ рекомендовано переливання іншогрупної крові універсальним реципієнтам (поза межами практики переливання ЕКК О (I) та СЗП АВ (IV), що вже детально описано).

Виходячи з описаного вище і даних клінічних досліджень, які ми наводимо в наступних підрозділах цієї публікації, можна стверджувати, що застосування СЗП від універсального донора може бути обґрунтованим лише при МК і лише до моменту встановлення групової приналежності крові та отримання односторонньої СЗП.

Загальна характеристика плазми та її склад

В нормі плазма займає близько 55 % об'єму цільної крові, а на формені елементи крові припадає 45 %. Розділення плазми та формених елементів (передусім, еритроцитів) *in-vitro* (в пробірці чи будь-якій іншій ємності) відбувається спонтанно за рахунок поступового осідання (седиментації) еритроцитів. Лабораторний показник швид-

кість осідання еритроцитів в капілярі Панченкова перевіряють протягом 60 хв (норма 1-10 мм/год у чоловіків та 2-20 мм/год у жінок). В клінічній практиці процес розділення плазми та формених елементів значно прискорюють за рахунок проведення центрифугування. Підвищення ШОЕ свідчить про диспротеїнемію та наявність запального процесу.

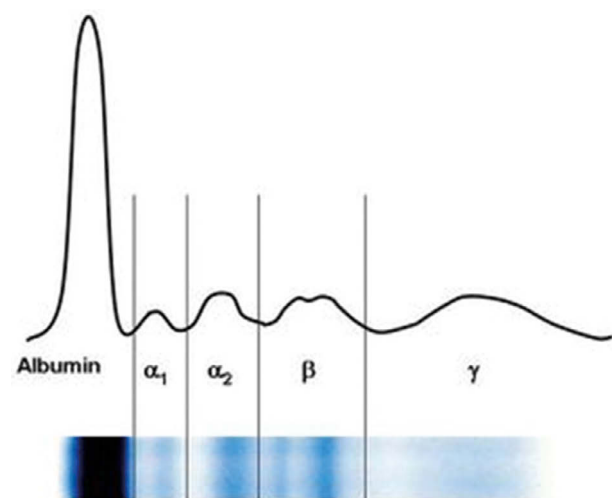
Для того, щоб кров не згорталася, її забирають в пробірку з антикоагулянтом. Якщо антикоагулянт не додавали, в крові відбулося зсідання (вона згорнулася), і тромб видалили з плазми, то плазма вже не містить факторів згортання. Плазму, з якої видалили фактори згортання (передусім фібриноген) називають сироваткою.

Основними компонентами плазми крові в нормі є вода ($\approx 90\%$), білки (7-8 %), жири (0,8-1 %), мінеральні солі (0,8-1 %, переважно Na⁺), глюкоза (0,1-0,15 %).

Вміст загального білку в плазмі крові в нормі складає 60-80 г/л. Серед білків плазми крові найбільшу частину складає альбумін (35-44 г/л – в середньому 55 % від загальної кількості), вміст глобулінів коливається в межах 23-35 г/л (в середньому 38 %) і фібриногену – 2-4 г/л (в середньому 7 %). Співвідношення білкових фракцій в плазмі крові визначається методом електрофорезу (мал. 3).

Серед глобулінів плазми варто виділити:

- альфа-1-глобуліни (1-3 г/л): альфа-1-антитрипсин, альфа-1-фетопротеїн, альфа-1-мікроглобулін;
- альфа-2-глобуліни (5-8 г/л): макроглобулін, церулоплазмін, гаптоглобін, пре-бета-ліпопротеїн;
- бета-глобуліни (4-10 г/л): фактори згортання, трансферин, фібриноген, С-реактивний протеїн, гемопексин, С4 компонент комплементу;



Малюнок 3. Електрофорез білків плазми крові для визначення їх співвідношення та приблизної їх кількості [9].

- гама-глобуліни (5-12 г/л): імуноглобулін G (IgG), імуноглобулін M (IgM), **анти-А та анти-В аглютиніни.**

Хоча фібриноген в розподілі та класифікації білків плазми і виділяють окремо (поза межами глобулінів), на електрофорезі він розташований між бета- і гама-глобулінами.

Запаси факторів згортання в організмі людини

В організмі людини в середньому всього лише 12-15 г факторів згортання і понад 95 % від маси всіх факторів займає фібриноген (табл. 1). Лише концентрація фібриногену (який створений для формування сітки тромбу) в клінічній практиці вимірюється в грамах на літр (норма 2-4 г/л). Іншими клінічно-значимими факторами, концентрація яких в плазмі вимірюється в мг/л та визначається трицифровими числами, є Протромбін та Антитромбін III, які беруть участь у прикінцевому за-

гальному шляху згортання. Таким чином, можна прослідкувати чітку закономірність: чим фактор коагуляції ближчий до етапу активації протромбіну і перетворення фібриногену на фібрин, тим його концентрація в плазмі вища. Концентрація у плазмі всіх інших факторів, які беруть участь у коагуляції та контролі за цим процесом на початкових (проксимальних) етапах, значно нижча, ніж концентрація фібриногену та протромбіну.

Деякі з наведених в таб. 1 латинських номерів факторів згортання дещо умовні, оскільки ще не всі з них увійшли до широкого вжитку у науковій та навчальній літературі, і ці фактори здебільшого називаються словами.

Споживання та дефіцит факторів згортання

Каскад коагуляції в організмі людини запрограмований так, що серія реакцій, яка запускається на перших етапах гемостазу, вимагає значно нижчої концентрації факторів згортання, ніж на його за-

Таблиця 1. Характеристика та маса білків/факторів згортання крові, та протизгортальної системи (за [10], зі змінами і доповненнями).

№ Ф-ра	Назва фактора згортання	Функція	Період напіврозпаду (год)	Концентрація (мг/л)
I	Фібриноген та фібрин (Ia)	Утворення тромбів	90	3000
II	Протромбін та тромбін (IIa)	Активация фібриногену (I), а також V, VII, VIII, XI, XIII, протеїну C, тромбоцитів	65	100
III	Тканинний фактор (TF)	Ко-фактор фактора VIIa	-	-
IV	Кальцій, Ca ⁺⁺	Сприяє зв'язуванню факторів згортання крові та фосфоліпідів	-	-
V	Проакцелерин, лабільний фактор	Кофактор X-протромбіназного комплексу, посилює вироблення тромбіну	15	10
VI	-	-	-	-
VII	Стабільний фактор, проконвертин	Активує фактори IX, X	5	0,5
VIII	Антигемофільний фактор A	Кофактор IX-теназного комплексу	10	0,1
IX	Антигемофільний фактор B, Фактор Крістмаса	Активує X: утворює комплекс тенази з фактором VIII	25	5
X	Фактор Стюарта-Прауера	Комплекс протромбінази з фактором V: активує фактор II	40	10
XI	Плазмовий попередник тромбопластину	Активує фактор IX	45	5
XII	Фактор Хагемана	Активує фактор XI, VII і прекалікреїн	-	-
XIII	Фібрин-стабілізуючий фактор	Зшиває фібрин	200	30
XIV	Прекалікреїн (F Fletcher)	Серинова протеаза зимоген, прискорює ранні етапи процесу згортання крові	35	-
XV	Високомолекулярний кініноген (HMWK – F Fitzgerald)	Ко-фактор, прискорює ранні етапи процесу згортання крові	150	-
XVI	Фактор фон Віллебранда (vWF)	Зв'язується з фактором VIII, опосередковує адгезію тромбоцитів	12	10
XVII	Антитромбін III	Інгібує IIa, XIa та інші протеази	72	150-200
XVIII	Кофактор гепарину II	Інгібує IIa	60	-
XIX	Протеїн C	Інактивує Va і VIIIa	0,4	-
XX	Протеїн S	Кофактор для активованого протеїну C	-	-

ключних етапах. За класичними уявленнями він поділяється на два початкових шляхи запуску – контактний (внутрішній) шлях та тканинний (зовнішній) шлях, а також на заключний загальний шлях. Під час внутрішнього та зовнішнього шляху згортання більшість факторів згортання беруть участь у каскаді коагуляції як ферменти, тобто активують протеїни наступної ланки без власного значного руйнування, тобто їх споживання незначне. На заключних етапах коагуляції фактори згортання залучаються до формування самого тромбу: механічно формують цей тромб, чи залучаються в цей тромб. У таких випадках споживання факторів згортання зростає суттєво. Те, що під час формування тромбів впродовж МК найбільше споживається саме фібриноген, підтверджено в цілому ряді клінічних досліджень [11]. Окрім споживання фібриногену слід ще згадати про його втрату з втратою крові, що виливається, а також те, що його споживання підсилює надмірна активація фібринолізу.

Клінічно значимим дефіцитом фібриногену, що потребує його корекції є його рівень $<1,5$ г/л. Такий рівень фібриногену нерідко спостерігається у пацієнтів з тяжкою травмою вже при надходженні, що вже є предиктором підвищеної летальності. В процесі лікування, критичним рівнем фібриногену, при якому посилюється кровотеча є <1 г/л. СЗП малоефективна для підвищення рівня фібриногену $>1,8$ г/л, оскільки в ній міститься всього лише ≈ 2 г/л фібриногену [11].

Дефіцит окремих факторів коагуляції може бути пов'язаний із застосуванням непрямих антикоагулянтів. Так, терапія варфарином та іншими антагоністами вітаміну К супроводжується дефіцитом факторів згортання II (протромбін), VII (проконвертин), IX (Крістмаса) та X (Стюарта-Прауера). Для лікування коагулопатії, пов'язаної з дефіцитом вітаміну К-залежних факторів згортання, використовують концентрат протромбінового комплексу, а за його відсутності – СЗП. Кріопреципітат не містить вказаних факторів згортання, тому зовсім не ефективний при дефіциті вітаміну К-залежних факторів.

Виготовлення СЗП

На сьогодні в Україні, як і в розвинених країнах, виготовлення СЗП та кріопреципітату відповідає суворим правилам, починаючи від відбору донора і включаючи весь ланцюжок підготовки продукту. В Україні основні вимоги затверджені в наступних наказах МОЗ: від 09.03.2010 р. № 211р «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів»; від 19.02.2015 р. № 134 «Про затвердження Порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції»;

від 17.12.2013 р. № 1093 «Про затвердження Інструкції з виготовлення, використання та забезпечення якості компонентів крові»; від 01.08.2005р. № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Найчастіше один пакет СЗП отримують із цільної донорської крові одного донора шляхом центрифугування або шляхом аферезу з використанням спеціального обладнання. Прилади для аферезу, тобто розділення крові на ЕКК, плазму та тромбоцити, дозволяють забирати з крові донора лише необхідні компоненти, наприклад плазму та тромбоцити, а еритроцити повертати в кров'яне русло. Така методика завдяки використанню герметичної системи унеможливило контакт крові донора з навколишнім середовищем, тому є безпечнішою та зручнішою, ніж традиційна система забору крові в гемокопи. Недоліком є висока вартість самого апарату для аферезу та одноразової розхідної системи, яка встановлюється в цей прилад. Крім того, час, який має затратити донор на проведення аферезу суттєво більший (іноді досягає 2 год), ніж час забору в нього цільної крові (до 5 хв). Під час забору крові як в гемокопи, так і в одноразову розхідну систему для аферезу, завжди додають розчин антикоагулянту. Тому антикоагулянт потрапляє як в ЕКК, так і в СЗП.

Суттєвого зменшення кількості лейкоцитів в компонентах крові досягають шляхом фільтрації цільної крові через лейкоцитарні фільтри або в процесі проведення аферезу. Фільтрація крові лейкоцитарними фільтрами зменшує кількість фібрильних реакцій у реципієнта та знижує ризики зараження інфекційними захворюваннями, на які не проводяться скринінгові тести. З іншої сторони, в лейкоцитарних фільтрах затримується певна кількість тромбоцитів, що знижує коагуляційний потенціал цільної крові або утруднює забір тромбоцитів для формування тромбоцитарної маси чи концентрату тромбоцитів.

В Європі найчастіше СЗП заморожують протягом 8 год до температури -30 °С, а в США до -18 °С. Останнім часом все більш поширеною стає так звана «шокова заморозка» плазми при температурі -75 °С чи -80 °С і тривалістю до 1 год з використанням спеціальних морозильних камер. Існують дані, що швидке заморожування поліпшує якість СЗП і активність наявних в ній факторів згортання. Чим нижча температура зберігання крові, тим довший термін її зберігання, хоча тривалість дозволеного зберігання при конкретному температурному режимі може в різних країнах варіювати. Кров, що зберігалася при температурі від -30 °С і нижче, може зберігатися 24 міс, а від -18 °С – до 12 міс.

Слід зазначити, що різні виробництва плазми показують різні рівні фібриногену та інших фак-

торів коагуляції, що містяться в ній [1, 12]. Ключовими критеріями якості СЗП є активність фактора VIII не менше 70 % і загальний білок не менше 50 г/л. Іншими критеріями якості та безпеки СЗП є наявність в ній мінімальної кількості еритроцитів (в одній дозі не більше $6,0 \times 10^9$), лейкоцитів $< 0,1 \times 10^9$, тромбоцитів $< 50,0 \times 10^9$.

Окремо слід виділити такий продукт, як супернатант плазми, який заморозують пізніше – через 8–24 год після забору, і в цій плазмі знижена активність факторів згортання V і VIII. Для лікування кровотеч таку плазму не використовують.

Попередження передачі інфекційних захворювань, пов'язаних з трансфузією СЗП та кріопреципітату

Існує практика мінімізації ризику захворювань, що передаються при переливанні крові, яка полягає або в зберіганні СЗП в карантині, або в проведенні вірусного знезаражування СЗП.

Зберігання СЗП в карантині в банку крові не менше 16 тижнів (найчастіше 180 днів) дає змогу протягом цього часу відслідковувати відсутність у донора інфекційних захворювань та маркерів вірусних інфекцій. Після цього терміну СЗП з банку крові видають в лікарню для переливання. Якщо ж у донора виявляють інфекційне захворювання, що може передаватися з кров'ю, то СЗП (та інші продукти, та компоненти, такі як кріопреципітат) утилізують, а донора повідомляють про результати його обстеження.

Вірусне знезаражування СЗП проводять за допомогою сучасних дороговартісних апаратів для того, щоб не витримувати карантин, а також, щоб забезпечити хворих від зараження тими інфекційними захворюваннями, які не виявляються традиційними тест системами. В основі методів вірусного знезараження лежить той факт, що ані СЗП, ані кріопреципітат не містять рибонуклеїнових кислот, які є ключовими для проведення реплікації клітин. Тому блокування реплікації рибонуклеїнових кислот унеможлиблює розмноження вірусів, деяких бактерій та найпростіших паразитів, і не приносить суттєвої шкоди білкам, що містять СЗП та кріопреципітат. Тромбоцити теж не є повноцінними клітинами, не містять ядра і не розмножуються, тому блокування реплікації ДНК та РНК під час знезараження суттєво не впливає на їх функціональність.

Серед методів знезараження СЗП, спрямованих на блокування реплікації ДНК та РНК, найбільш ефективними є фотодинамічні (фізико-хімічні), які полягають у застосуванні хімічних речовин фотосенсибілізаторів, з подальшим дозованим опроміненням продукту крові світлом певної довжини хвилі. З метою знезараження серед фотосенсибілізаторів найчастіше використовують метиленовий

синій, рибофлавін та псорален. Світло, що дезінфікує, застосовують за допомогою спеціальних високотехнологічних апаратів, у видимій частині світлового спектра або в ультрафіолетовому діапазоні. Недоліками методів знезараження є значна вартість знезараженої СЗП (в Україні вона в середньому утричі вища за звичайну СЗП), а також те, що методи знезараження певною мірою знижують активність факторів згортання крові.

Ліофілізована плазма (ЛП) – це плазма, яку забирають від одного донора. Вона висушується (ліофілізується) при температурі навколишнього середовища після карантинного зберігання. Її швидко розчиняють безпосередньо перед використанням і процес розчинення займає значно менше часу, ніж розмороження і підігрів СЗП. Крім того, активність деяких факторів згортання крові, а також рівень фібриногену в ЛП вищі, ніж в СЗП [13]. Дані про високу ефективність ЛП як методу корекції гіпофібриногенемії, підтверджуються крупним відкритим рандомізованим дослідженням, в якому при використанні ЛП рівень фібриногену підвищувався швидше, ніж при застосуванні СЗП [14]. Серед розвинених країн, ЛП випускається лише у Франції та Німеччині. В Україні за останні 2 роки ЛП була доступна в деяких лікувальних закладах, куди надходила як гуманітарна допомога.

Не заморожена плазма після приготування зберігається при температурі 1–6 °С, і її термін зберігання складає до 26 діб.

Склад СЗП

СЗП містить нормальний рівень альбуміну, імуноглобулінів, а також усіх факторів та інгібіторів згортання крові, проте у різних донорів спостерігається значна розбіжність значень вказаних показників. Одним з головних складових СЗП є фібриноген (фактор I), і його концентрація в СЗП не повинна дуже відрізнятися від його концентрації в нативній плазмі (2–4 г/л). Оскільки значна частина факторів згортання є ферментами, то незважаючи на збереження прогнозованих їх концентрацій в СЗП, активність деяких факторів згортання в СЗП може знижуватися більше, ніж інших. Активність факторів згортання в СЗП може залежати як від особливостей донора, так і від процесу приготування та обробки продукту. Важливо пам'ятати, що найбільш лабільною серед факторів згортання крові є активність фактора VIII (FVIII). Стандартом контролю якості СЗП є концентрація фактора VIII не менше 0,7 МО/мл одразу після розморожування. Встановлено, що зниження активності факторів згортання крові та їх інгібіторів може бути пов'язане з процесом приготування плазми, і активність різних факторів може бути знижена в різній мірі (тобто відхилятися від норми на різну величину). Так, в нещодавно проведеному дослід-

женні показано, що середня активність фактора II одразу після розморожування була 73 % від норми [15]. В іншому вагомому дослідженні продемонстровано суттєве зниження активності важливого природнього антикоагулянта протеїна S – лише 58 % від норми [16]. Результати ще одного дослідження вказують на те, що активність деяких ключових факторів була все ж таки ближчою до норми (V – 86 %, X – 89 %, XIII – 80 %) [17]. У разі, коли СЗП отримана методом аферезу, вона містить більшу активність факторів V, VIII, IX та XI, ніж та СЗП, що була отримана з цільної крові [18].

Загальна характеристика, виготовлення та склад кріопреципітату плазми крові

Кріопреципітат вперше виділено із СЗП в лабораторії Стенфордського Університету (США) на початку 1960-х рр. Спочатку основним показом до його застосування була гемофілія А (дефіцит фактора VIII) і повна назва кріопреципітату тривалий час була кріопреципітат антигемофільного фактору плазми крові. В подальшому, з розробкою більш очищених та концентрованих препаратів фактора VIII, значення кріопреципітату в лікуванні гемофільї А значно знизилось.

Кріопреципітат отримують шляхом поступового контрольованого розмороження СЗП при температурі 1-6 °С, з наступним її центрифугуванням при тій же температурі. В основі процесу отримання цього препарату лежить преципітація таких холод-нерозчинних факторів згортання, як: I (фібриноген), VIII (антигемофільний фактор), фон Віллебранда (ко-фактор антигемофільний фактору VIII), XIII (фібрин-стабілізуючий фактор), а також фібронектин. Крім того, кріопреципітат містить залишки мембран зруйнованих тромбоцитів, в яких містяться відповідні тромбоцитарні антигени. Інші основні білки плазми крові (альбумін та глобуліни, окрім перелічених раніше бета-глобулінів) при цій же температурі вже перебувають в розчинному стані. Таким чином, наявність в плазмі як холод-преципітуючих так і холод-розчинних факторів дає змогу шляхом центрифугування їх розділяти і холод-розчинні фактори зберігати та використовувати окремо. Після завершення центрифугування декількох пакетів плазми крові (частіше п'яти) концентрати відцентрифугованих преципітованих факторів набирають (змішують та об'єднують) в один пакет. До цього концентрату додають деякий об'єм рідини (найчастіше 10-50 мл плазми). Після цього цей пакет, що містить преципітат з п'яти доз плазми, готовий до використання протягом 4-6 год, або до наступного невідкладного заморожування для подальшого тривалого зберігання. В США стандартною температурою для зберігання кріопреципітату (так само, як і для СЗП) є -18 °С, а строк зберігання при цій температурі – до 1 року з момен-

ту забору крові у донора (так само, як і для СЗП). В Європі стандартною температурою для зберігання кріопреципітату і СЗП є -25°C або -30°C, а строк зберігання при цій температурі – до 2 років з моменту забору крові у донора.

Вимоги до кріопреципітату стосуються передусім концентрації факторів I та VIII. За стандартами американської контролюючої організації FDA (Food and Drug Administration), кожна окрема доза кріопреципітату повинна містити не менше 80 МО фактора VIII, та не менше 150 мг фактора I фібриногену. Відповідно, пакет, що містить разом 5 окремих кріопреципітатів, повинен містити не менше 400 МО фактора VIII, та не менше 750 мг фактора I фібриногену.

Плазма, яка залишилась після центрифугування та відбору кріопреципітату є збідненою на вже згадані фактори коагуляції: I, VIII, фон Віллебранда, XIII, фібронектин і вона може бути використана для переливання при тромбоцитопенічній пурпурі, або замісного переливання під час процедури плазмаферезу. Вона особливо корисна при клінічно значимій тромбоцитопенічній пурпурі, оскільки не містить факторів згортання, що стимулюють агрегацію тромбоцитів – передусім фактору фон Віллебранда.

Імунологічні та інфекційні аспекти при використанні кріопреципітату полягають у тому, що кожен «великий» пакет кріопреципітату містить концентрат холод-нерозчинних факторів від декількох донорів (в розвинених країнах найчастіше п'яти). Тому і кількість різних антигенів в ньому більш різноманітна, порівняно з СЗП. Крім того, вірогідність зараження реципієнта інфекційним захворюванням, на яке складно перевірити донорів, при більшій кількості донорів теж зростає. Окрім факторів згортання, кріопреципітат містить уламки мембран тромбоцитів, які теж багаті на антигени (і це може бути причиною вироблення антитіл, які можуть бути афінними і до власних тромбоцитів). Все це підвищує ризики імунологічних та інфекційних ускладнень у реципієнта, які пов'язані зі збільшенням кількості донорів, від яких збирають кріопреципітат, порівняно із СЗП. Для зменшення ризиків імунологічних та алергічних ускладнень під час МК, кріопреципітат слід застосовувати якомога раніше, тоді, коли організм реципієнта ще перебуває в стані шоку/стресу та імуносупресії. Пізніше використання кріопреципітату, після виведення пацієнта із шоку, несе в собі менше користі та більше ризиків. Для зменшення ризиків інфекційних ускладнень слід розглянути можливість використання кріопреципітату, в якому за допомогою сучасних технологій проведено інактивацію вірусів. Разом з тим, слід пам'ятати, що різні технології вірус-інактивації можуть по

різному впливати на активність факторів згортання крові, особливо фактора VIII.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ СЗП ТА КРІОПРЕЦИПІТАТУ

Покази до переливання СЗП

Серед науково-обґрунтованих показів до переливання СЗП при МК та ТК найчастіше зазначають:

- заміщення одного дефіцитного фактору згортання крові, якщо на даний момент не доступний його специфічний концентрат;
- заміщення фактору згортання крові V, оскільки не існує його специфічного концентрату;
- тяжкий спадковий дефіцит протеїну S1, оскільки не існує його специфічного концентрату;
- профілактика дилуційної коагулопатії при МК під час масивного переливання крові (передусім за затвердженням в медичному закладі протоколом масивного переливання крові);
- лікування дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові;
- лікування кровотечі, що продовжується при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі (ТТП);
- лікування кровотечі, що продовжується, на фоні антикоагуляції, викликаній варфарином (коли концентрат вітамін К залежних факторів не доступний, або у доповнення до застосування концентрату).

Покази до застосування плазми при дефіциті факторів згортання не завжди можуть бути чіткими та однозначними, і основним узагальненим показом є наявність клінічно значимої коагулопатії, яка посилює кровотечу. Серед показів найчастіше згадують подовження протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) в 1,5 р. та більше.

Покази до застосування кріопреципиту

Основними показами до застосування кріопреципиту є дефіцит фібриногену різної етіології – від порушення його синтезу до його надмірного споживання при:

- коагулопатії споживання при масивній політраумі;
- коагулопатії споживання та розведення при масивних трансфузіях в процесі лікування МК будь-якої етіології;
- коагулопатії споживання при ДВЗ-синдромі;
- вроджених дефектах синтезу фібриногену;
- кровотечах, пов'язаних з уремією.

Загальні принципи дозування СЗП

За відсутності МК середньо-терапевтична доза СЗП складає 15-20 мл/кг, що відповідає 1000-

1400 мл для людини середньої маси тіла (4-5 пакетів СЗП). Якщо об'єм крові людини середньої маси тіла 70 кг в середньому становить 7 % (≈ 5 л), а об'єм плазми становить близько 4,5 % ($\approx 3,2$ л), то вказані об'єми (1000-1400 мл) складають приблизно третину від об'єму плазми в організмі. Якщо ж у пацієнта з МК є втрата близько половини ОЦК, і в нього об'єм плазми, що циркулює, менше 2 л, то середньо-терапевтичний об'єм плазми, що переливається, вже становить понад половину від його, вже зменшеної кількості плазми. Разом з тим, поняття середньо-терапевтична доза є не клінічним, а більше статистичним, тобто розраховується ретроспективно і усереднює трансфузії, що були проведені в помірному, середньому чи великому об'ємах. Тому при лікуванні ТК, а тим більше МК, орієнтуватися варто передусім на клінічну потребу і результати лабораторних чи/та тромбоеластографічних досліджень, а не на середньо-терапевтичну дозу.

Щоб запобігти втратам СЗП, у дорослих доза плазми повинна призначатися в одиницях (пакетах) а не в мл – тобто округлюватися до того, щоб в останньому пакеті не залишати не перелитим якусь частину пакету. У дітей, навпаки, дозу розраховують в мл, щоб не було волемічного перевантаження дитини при «докапуванні» залишків пакету. У людей з надлишковою масою тіла (за рахунок жирової тканини) дозу можна розраховувати на ідеальну масу тіла, або на суху масу тіла.

Як вже зазначалось вище, при МК дози повинні бути значно більшими, ніж середньо-терапевтичні. При травматичній МК інфузію СЗП рекомендують проводити у співвідношенні 1:1, тобто 1 пакет СЗП на кожен пакет ЕКК, або принаймні 1 пакет СЗП на кожні 2 пакети ЕКК. При МК, що виникла з інших причин, співвідношення 1 пакет СЗП на кожні 2 пакети ЕКК цілком прийнятне. Тобто, у разі виникнення МК і переливання при крововтраті, що продовжується, 2,5 л ЕКК, рекомендований об'єм переливання СЗП становить 1,25-2,5 л. Після того, як кровотеча вже буде під контролем (проміжна чи остаточна зупинка кровотечі), призначення СЗП має здійснюватися за результатами лабораторних тестів на коагуляцію чи даних тромбоеластографії. У разі підозри на виникнення МК, слід без затримки активувати протокол масивної трансфузії, коли банк крові буде виділяти великі трансфузійні пакети, що містять плазму у співвідношенні до еритроцитів в межах від 1:1 до 1:2.

Дозування СЗП та кріопреципиту для корекції гіпофібриногенемії

Як вже зазначалось вище, при МК рівень фібриногену знижується більше, порівняно з іншими факторами згортання. Пороговим значенням фібриногену, який потребує корекції, найчастіше вважають його рівень $< 1,5$ г/л, і ми наведемо від-

мінності між його корекцією за допомогою СЗП та кріопреципітату, а також клінічні приклади розрахунків.

Корекція рівня фібриногену за допомогою СЗП вкрай складна. Розберемо приклад: пацієнт з масою тіла 70 кг втратив половину ОЦК, рівень його фібриногену знизився до 0,7 г/л, і доступні 5 пакетів СЗП (по 270 мл), в яких рівень фібриногену складає 2 г/л. В нормі об'єм плазми такого пацієнта складає в середньому 4,5 % від маси тіла – 3200 мл. При втраті половини ОЦК об'єм плазми, вірогідно, зменшиться менше, ніж на половину, оскільки навіть за відсутності проведення інфузійної терапії кристалоїдами чи колоїдами організм самостійно перерозподіляє рідину до судинного русла. Отже, будемо вважати, що ОЦК на момент початку трансфузії плазми складає 2000 мл, і в ньому міститься 1,4 г фібриногену. В наявних у нас 1350 мл СЗП міститься 2,7 г фібриногену. Якщо після швидкого переливання СЗП об'єм плазми буде 3350 мл і він буде містити 4,1 г фібриногену, то його концентрація буде 1,22 г/л, що все ще суттєво нижче за норму. Якщо при цьому кровотеча буде продовжуватися, а фібриноген буде і надалі витрачатися в процесі тромбоутворення, то його концентрація знову може знизитися нижче умовно порогового значення 1 г/л, що може бути передумовою для посилення кровотечі.

Наведений нами приклад підтверджується результатами наукових досліджень. Так під час гострої фази кровотечі при травмі, використання стандартних доз СЗП продемонстровано не постійну кореляцію з властивостями тромбу [19]. Тобто після трансфузії СЗП властивості тромбу за даними тромбоеластографії суттєво не покращувалися. В іншому відкритому рандомізованому (плазма проти концентрату фібриногену) дослідженні в паралельних групах теж було встановлено, що СЗП містить не достатню кількість фібриногену для корекції гіпофібриногенемії чи суттєвого покращення міцності тромбу [20].

Корекція рівня фібриногену за допомогою кріопреципітату суттєво простіша, оскільки концентрація фібриногену в ньому значно вища. Розглянемо ситуацію, коли при лікуванні того ж таки пацієнта замість 5 пакетів СЗП буде доступним 5 доз кріопреципітату (зібрані в одному пакеті об'ємом 100 мл). Оскільки вміст фібриногену в одній дозі кріопреципітату ідентичний його вмісту в одній дозі плазми (бо його ж і отримують із дози плазми), то в такому випадку об'єднаний пакет (приготовлений в лабораторії із 5 доз плазми), як і в попередньому прикладі, буде містити 2,7 г фібриногену. Після переливання 100 мл кріопреципітату, сумарний об'єм плазми пацієнта буде 2100 мл, і він буде містити ті ж 4,1 г фібриногену, тож його

концентрація становитиме 1,95 г/л. Це вже ближче до норми і коагуляційний потенціал крові буде вищим, а передумов для посилення кровотечі не буде.

В літературі зустрічається формула прогнозування концентрації фібриногену після трансфузії кріопреципітату: якщо 1 дозу кріопреципітату переливають на 10 кг маси тіла, то при МК його концентрація підвищується на 0,5 г/л. У випадку, описаному вище, для розрахунку взята доза, що дещо менша за ту, яка наведена в формулі, а підвищення рівня фібриногену отримали вище. Ця невідповідність обумовлена тим, що в реальності кровотеча і тромбоутворення продовжуються, тому для компенсації втрат та споживання фібриногену доза кріопреципітату повинна бути вищою, ніж для розрахунків в статичних умовах.

Корекція рівня фібриногену за допомогою поєднання СЗП та кріопреципітату на сьогодні є одним із компонентів ефективної гемостатичної ресусцитації. Розглянемо ситуацію, коли при лікуванні того ж самого пацієнта доступно як 5 пакетів СЗП, так і 5 доз кріопреципітату. Після переливання 1,4 г фібриногену в 1350 мл СЗП та 1,4 г фібриногену в 100 мл кріопреципітату, об'єм плазми буде 3450 мл і він буде містити вже 6,8 г фібриногену. Тоді його концентрація становитиме 1,97 г/л. Таким чином, додаткове застосування СЗП до кріопреципітату лише помірно підвищує рівень фібриногену. Разом з тим, в СЗП є інші фактори згортання, які відсутні в кріопреципітаті, тому таке поєднання більшість експертів вважають обґрунтованим.

Ускладнення переливання СЗП та їх профілактика

Збір крові для приготування СЗП у донорів чоловіків зменшує частоту пов'язаного із трансфузією синдрому гострого ушкодження легень (TRALI), порівняно із донорами жінками, що народжували. Крім того, частота зменшується при зменшенні кількості лейкоцитів в СЗП.

В Британському керівництві NICE зазначається, що для того, щоб уникнути гемолізу, пов'язаного з групою несумісності (ABO), реципієнтам слід призначати СЗП, ідентичну за групою ABO, коли це можливо. Наявність примітки «коли це можливо» підкреслює, що можуть бути ситуації, при яких плазма може бути призначена без дотримання групової сумісності. В подальшому керівництво NICE пояснює, що якщо це неможливо, то СЗП іншої групи ABO може бути прийнятним, але лише після обговорення з персоналом лабораторії переливання крові лікарні або консультантом-гематологом. Сумісність ABO для компонентів плазми відрізняється від сумісності еритроцитів, тому принципово дотримуватися правила, що СЗП групи O (I) слід призначати лише реципієнтам групи O (I).

У цьому ж керівництві NICE зазначається, що Резус позитивну (RhD+) плазму можна давати RhD-негативним жінкам дітородного віку і анти-D профілактика їм не потрібна [21].

СЗП слід переливати через стандартну крапельницю для крові, яка має фільтр з діаметром пор 170-200 мкм, що затримує мікротромби та уламки клітин. Перед переливанням, пакет СЗП повинен бути візуально оцінений на його цілісність і неушкодженість, а наявна в ньому плазма – на колір та відсутність помутніння. При будь-яких сумнівах щодо зазначених показників трансфузії СЗП проводити не слід.

Розморожування СЗП та строки зберігання після розмороження

Розморожування СЗП займає приблизно 20-30 хв, і для досягнення максимальної ефективності СЗП її слід ввести якомога швидше після розморожування. Переливання СЗП повинно бути здійснено протягом 4 год після виймання з морозильної камери. Якщо виникає необхідність мати СЗП наготові протягом більш тривалого часу, то після її виймання з морозильника її кладуть в холодильник і зберігають при температурі 4°C. Після її розморожування в холодильнику вона може зберігатися в ньому і буди готовою для використання протягом 24 год. Слід зазначити, що у Великій Британії Об'єднаний професійний консультативний комітет служб переливання крові та трансплантації тканин Сполученого Королівства схвалив продовження терміну придатності СЗП після розморожування відповідно до клінічних рекомендацій з 24 годин до 120 годин (5 днів) за умови зберігання при 2-6 °C для використання при тяжких чи масивних кровотечах. За інших показань, окрім неочікуваної ТК та МК, СЗП слід використати протягом 24 год після розморожування.

У разі не розморожування і не використання СЗП, яку вийняли з морозильної камери, СЗП може бути прийнята назад у морозильну камеру Банку Крові лише один раз за умови перебування поза межами морозильника менше 30 хв.

Побічні реакції від СЗП

Під час переливання та після переливання СЗП можуть виникати побічні реакції, серед яких найбільш вагомими є:

- фебрильні реакції;
- уртикарні реакції;
- анафілактичні реакції;
- реакція на бактеріальне забруднення;
- легеневі ускладнення.

При проведенні трансфузій великих об'ємів СЗП у високому темпі (що може бути необхідне для досягнення гемостатичних ефектів) може розвиватися **перевантаження кровообігу, пов'язане**

з переливанням крові (transfusion-associated circulatory overload – TACO). Для запобігання цьому ускладненню пацієнти, які отримують СЗП у високому темпі, повинні мати ретельний моніторинг гемодинаміки [22].

У разі переливання СЗП у помірному та низькому темпі слід дотримуватись базових принципів гемотрансфузій, які полягають у регулярному (як правило, кожні 15 хвилин) оцінюванні вітальних функцій та інших показників для вчасного виявлення трансфузійних і посттрансфузійних реакцій. Якщо є підозра на реакцію, то слід негайно ЗУПИНИТИ ПЕРЕЛИВАННЯ та повідомити про це усю медичну команду, а також персонал Служби Переливання Крові. Необхідно заповнити форму побічної події та реакції на переливання.

Якщо пацієнт перебуває у свідомості, то йому слід повідомити про те, що йому планується проведення гемотрансфузії, та про можливість виникнення пов'язаних з нею ускладнень. Крім того, у пацієнта варто також отримати інформовано згоду на гемотрансфузію (принаймні, в усній формі).

Виникнення ускладнень корелює з дозою СЗП, яку переливають пацієнтам. Авторитетною групою американських дослідників було проаналізовано понад 1700 пацієнтів, які отримали немасивну трансфузію, при якій поряд з ЕКК застосовували і СЗП [23]. У хворих з приблизно однаковою тяжкістю стану були проаналізовані результати переливання різних об'ємів плазми. Було встановлено, що при не масивних кровотечах зі збільшенням об'єму трансфузії плазми частота побічних ефектів та ускладнень зростає. Серед ускладнень, що значно частіше спостерігались при трансфузії 6 одиниць плазми та більше, найбільш значимими були гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС), сепсис та поліорганна недостатність. Ці дані свідчать про необхідність проведення постійної та ретельної оцінки швидкості кровотечі, об'єму крововтрати, провідних порушень коагуляції та цілеспрямованого вибору доз СЗП, пропорційно до тяжкості геморагічного шоку та ступеня коагулопатії.

Використання СЗП на догоспітальному етапі

Протягом тривалого часу у клініцистів та дослідників були великі надії на те, що наближення СЗП до місця пригоди неодмінно дозволить поліпшити результати лікування. Якісні клінічні дослідження з цього приводу вдалося провести лише нещодавно, і їх результати були не такими оптимістичними, як на те сподівалися. Так, у постраждалих з геморагічним шоком і гіпотензією було встановлено, що догоспітальне введення 2 пакетів еритроцитарної маси і 2 пакетів ліофілізованої плазми не супроводжувалось достовірним знижен-

ням летальності чи кліренсу лактату, порівняно з введенням 0,9% розчину NaCl в об'ємі до 1 л [24]. Причини клінічної невдачі все ще потребують подальшого поглибленого аналізу, але попередньо можна вказати на те, що час транспортування від місця події до шпиталю був досить коротким і тяжкість геморагічного шоку у постраждалих ще не досягала критичного рівня. Разом з тим, в умовах війни евакуація поранених може суттєво затримуватись, тому доступність СЗП на догоспітальному етапі може бути значно важливішою, ніж при швидкій евакуації в урбаністичних умовах.

Відстрочена рідинна та гемостатична ресусцитація в стаціонарі

Ще в середині 1990-х років почали з'являтися дані про те, що відстрочена рідинна ресусцитація має переваги перед ранньою рідинною ресусцитацією при проникаючих пораненнях, що супроводжувались геморагічним шоком [25]. Одним з пояснень ефективності відстроченої рідинної ресусцитації є те, що для її проведення стають значно доступнішими препарати крові, зокрема СЗП. Декілька метааналізів рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували, що рестриктивна волемічна стратегія і пермісивна гіпотензія знижують летальність, порівняно з ранньою рідинною ресусцитацією для відновлення АТ [26, 27]. Якщо ж рестриктивна волемічна стратегія не дозволяє досягнути цільового АТ, експерти рекомендують призначати інфузію вазопресорів (передусім норадреналіну) [28]. У пацієнтів з вираженою гіпотензією, до того як стануть доступними компоненти та препарати крові для інфузії, слід використовувати обмежені об'єми 0,9 % розчину NaCl, а ліпше – збалансованих кристалолідів. Використання ж штучних колоїдів слід різко обмежувати через їх несприятливий вплив на гемостаз. Таким чином при МК більшість експертів рекомендують відразу після надходження до стаціонару розпочинати наступну стратегію ресусцитації [2, 29]:

- ЕКК, кріопреципітат чи фібриноген концентрат;
- СЗП у співвідношенні до ЕКК у не менше ніж 1:2;
- високе співвідношення тромбоцитів до ЕКК.

Співвідношення СЗП до ЕКК

Декілька ретроспективних аналізів, проведених на початку 21 ст. свідчать про те, що раннє призначення СЗП в співвідношенні 1:1 з еритроцитарною масою може супроводжуватись підвищенням виживання травмованих. Проте цей висновок може нести в собі певну упередженість «survivorship bias», тому що плазму, як правило, використовували пізніше ЕКК, тобто у тих пацієнтів, що вижили. Плазму використовували пізніше, бо вона розморожується значно довше, ніж ЕКК готують-

ся до переливання (оскільки на початкових етапах трансфузій пробу на індивідуальну сумісність, як правило не проводять). Іншими словами, у пацієнтів, які були найтяжчими і гинули протягом першої години чи кількох годин, просто не встигали переливати достатню кількість плазми. І навпаки, в групі СЗП стан був менш тяжким пацієнти могли дочекатися більшої кількості плазми. Подальший аналіз просто фіксує, що ті, хто отримав більше плазми, вижили краще, хоча чи сприяли цьому саме прокоагуляційні властивості СЗП – достеменно не відомо. Цей феномен отримав назву «упередження учілілого» («survivorship bias»).

Сучасна стратегія використання СЗП в еквівалентному об'ємі до ЕКК базується на цілому ряді проспективних досліджень, що проведені за останнє десятиліття і вже мають кращий дизайн, ніж попередні ретроспективні дослідження. Серед таких досліджень ключовим було рандомізоване дослідження PROPPR, в якому встановлено, що співвідношення СЗП до ЕКК 1:1 має певні переваги перед співвідношенням 1:2 [30]. Разом з тим, переваги переливання більшої кількості плазми (1:1 проти 1:2) не досягли статистичної достовірності.

В подальшому було продемонстровано, що співвідношення СЗП до ЕКК 1:1 асоціюється з кращим рівнем гемостазу і тенденцією до зниження летальності та знекровлення у пацієнтів з критичними кровотечами при травмі, порівняно із співвідношенням 1:2 [31]. Ключовими словами тут є критичні кровотечі і травма, бо саме це поєднання робить потребу в факторах коагуляції, що наявні в СЗП, більш важливою, ніж при не критичних і не травматичних кровотечах.

Останнім часом у співвідношення, яке характеризує збалансовану гемостатичну ресусцитацію додають ще й тромбоцити. Оптимальним це співвідношення виглядає так: СЗП : тромбоцити : ЕКК повинні бути в межах між 1:1:1 та 1:1:2 [2, 29]. До схеми гемостатичної ресусцитації іноді додають ще й четверту цифру – кріопреципітат або препарати фібриногену. Тоді вона виглядає так 1:1:1:1 та 1:1:1:2, де на останньому місці наводять ЕКК. Показами до призначення 2 г фібриногену за клінічними критеріями (ще до визначення його рівня в крові) можуть бути наступні [32]:

- АТ < 100 мм рт. ст.;
- лактат \geq 5 ммоль/л;
- дефіцит основ ВЕ – 6 і більше;
- Нб \leq 90 г/л.

Моніторинг параметрів коагуляції та цілеспрямована корекція порушень коагуляції

У більшості випадків МК втрата факторів згортання з кров'ю, що виливається, а також споживання факторів згортання при тромбоутворенні викликають більш-менш рівномірний і прогнозований їх

дефіцит. Цей дефіцит цілком може бути компенсований збалансованою гемостатичною ресусcitaцією з використанням ЕКК, СЗП, тромбоцитів та кріопреципітату, а за умов недоступності одного чи декількох із перелічених компонентів – цільною кров'ю. Разом з тим, у певної частини пацієнтів з крововтратою коагулопатія може мати додаткові причини:

- генетично-обумовлена коагулопатія, пов'язана з травмою;
- генетичні дефекти та аномалії окремих факторів згортання;
- прийом антикоагулянтів та антиагрегантів:
 - антагоністів вітаміну К;
 - прямих антагоністів фактора Х;
 - інгібіторів агрегації тромбоцитів.

У таких випадках просте лінійне заміщення факторів згортання при проведенні гемостатичної ресусcitaції значно менш ефективне. Тому, для вчасного виокремлення таких хворих із загальної популяції пацієнтів з МК, моніторинг параметрів коагуляції і корекція порушень коагуляції повинні розпочатися одразу після надходження хворого до стаціонару. Важливим є швидке визначення типу і ступеню коагулопатії у конкретного хворого (включаючи прийом антикоагулянтів) і цілеспрямоване лікування цих порушень коагуляції.

Як серед експертів, так і серед практичних лікарів дедалі більшої довіри викликає тромбоеластографія, яка дедалі частіше доповнює, а в деяких закладах і поступово витісняє інші лабораторні дослідження стану системи коагуляції. Проте доказова база покращення результатів лікування на основі тромбоеластографічного контролю показників коагуляції все ще обмежена. Крім того, Кохрейнівський огляд і 3 метааналізи, а також метааналіз підгруп 2 рандомізованих досліджень свідчить про помірну чи низьку якість досліджень тромбоеластографії, а також ризик упередженості [33-36].

На першому етапі лікування можна керуватися принципом – чим раніше вдається досягнути гемостазу, тим краще результати лікування [37]. Цей принцип спонукає нас до пошуку можливостей переливати СЗП чим раніше. На етапі прогресування коагулопатії, або стабілізації показників коагулопатії трансфузія СЗП повинна керуватися дослідженнями ПЧ і АЧТЧ і встановленням факту подовження цих показників > 1,5 разів за норму. Така стратегія захищає пацієнта від надмірної трансфузії СЗП, хоча докази цього обмежені.

Застосування СЗП за окремими показами

Якщо при МК користь від раннього застосування СЗП на виживання вже безсумнівна, то при менш інтенсивних кровотечах, такі як ТК, користь вже залежить від ряду інших факторів:

- провідної патології (наприклад, при кровотечі на фоні цирозу печінки, з тяжкої ЧМТ, або аку-

шерських кровотечах результати застосування вищого співвідношення СЗП до ЕКК гірші, ніж при інших причинах кровотеч);

- спроможності вчасно виявляти провідні порушення коагуляції, цілеспрямовано їх лікувати за допомогою СЗП (наприклад, при дефіциті окремо взятих факторів згортання, ефективність концентратів цих факторів згортання вища, ніж СЗП);
- вдалого вибору дози СЗП (чим інтенсивніша кровотеча, тим більше користі від трансфузії СЗП, а чим менш інтенсивна, тим більш значимими є побічні ефекти та ускладнення від СЗП).

Ретроспективне дослідження застосування СЗП при тяжкій ЧМТ продемонструвало зростання летальності, пов'язане з її дозами [38]. Однозначного пояснення цим результатам немає, але це може бути пов'язано із наступними факторами:

- із затримкою нейрохірургічного лікування при витраті часу на проведення ранніх гемотрансфузій;
- особливістю гематоенцефалічного бар'єру, який не проникний для електролітів, тому підтримка осмолярності крові має більше значення, ніж підтримка колоїдно-онкотичного тиску білком, якого багато в плазмі;
- посиленням імунологічних розладів, викликаних притаманним для тяжкої ЧМТ цитокіновим штормом наявними в СЗП антигенами.

Застосування СЗП при кровотечах з варикозних вен стравоходу при цирозі печінки не продемонструвало покращення контролю кровотечі, а також асоціювалось із подовженням госпіталізації та зростанням летальності [39]. Це дослідження теж було ретроспективним, тому під час його проведення та інтерпретації результатів не може бути виключеною певна упередженість.

Останнім часом все більше дослідників і авторів оглядових статей та гайдлайнів не рекомендують рутинне профілактичне використання СЗП при цирозі печінки [40, 41].

Раннє застосування СЗП при акушерських кровотечах (у вищому співвідношенні до ЕКК,) не продемонструвало покращення контролю кровотечі, а також асоціювалось із більшою кількістю побічних ефектів [42].

Вище співвідношення СЗП до ЕКК не продемонструвало покращення результатів лікування і в іншому дослідженні лікування післяпологових кровотеч [43]. Автори стверджують, що застосування саме ЕКК, а не СЗП дозволяло зменшити кількість інтервенційних процедур і частоти прогресування шоку до зупинки серця.

Застосування вищого співвідношення СЗП до ЕКК при МК в кардіохірургії продемонстру-

вало свою ефективність у пацієнтів, які отримали понад 8 одиниць продуктів крові [44].

Таким чином, на основі наведених вище досліджень та багатьох інших можна зробити висновок, що застосування вищого співвідношення СЗП до ЕКК при МК вірогідно несе в собі більше користі ніж при менш інтенсивних кровотечах. Якщо кровотеча не загрозлива для життя то до трансфузії СЗП слід ставитися обережно, а рішення приймати на основі як клінічних, так і лабораторних показників. Ці питання ми плануємо окреслити в своїй наступній публікації.

Способи і методи використання СЗП, що ще не увійшли до рутинної практики в Україні

В історичному аспекті служба крові розвивалась по спіралі. Певні методи гемотрансфузій, такі як переливання теплої цільної крові, переливання компонентів крові від універсальних донорів то набирали популярності, то зазнавали занепаду, оскільки їм на заміну приходили альтернативи. За радянських часів донорство було поставлено на промислову основу і пункти заготівлі крові і станції переливання крові були розповсюдженими майже в кожній лікарні, яка надавала хірургічну допомогу. Виходячи з цього, запаси одногрупної крові були достатніми для задоволення значної частки трансфузійних потреб, а про ті потреби, які не могли бути задоволеними, говорити вголос було не прийнято. Тому за радянських часів в Україні склалася ситуація, і зараз вона все ще продовжується, яка полягала в тому, що основними засобами гемотрансфузій були майже виключно одногрупні СЗП та ЕКК, що сумісні за Резус-фактором. Зараз станції переливання крові в абсолютній більшості лікарень закриті, а зберігати значний об'єм одногрупних компонентів не має можливості, тому у разі виникнення непрогнозованої МК доцільним є пошук альтернативних варіантів. В розвинених країнах вже декілька десятиліть для таких випадків створюють запас як СЗП так і ЕКК від універсальних донорів [45]. Тому нижче ми наводимо практичні аспекти та напрацювання, які поліпшують готовність відділень невідкладної допомоги розвинених країн до проведення невідкладних гемотрансфузій при МК, зокрема:

- суттєвий запас замороженої плазми від універсального донора (AB IV);
- мінімальна кількість розмороженої плазми від універсального донора (AB IV), що готова до невідкладного застосування:
 - розморожена при кімнатній температурі і готова до використання;
 - розморожена в холодильнику;
- мінімальна кількість розмороженої плазми від універсального донора (AB IV), що готова до невідкладного застосування;

- підготування декількох пакетів СЗП в «шокові гемотрансфузійні набори» (пакети масивної трансфузії);
- СЗП АВ (IV) може, а в майбутньому і повинна входити в перший пакет масивної трансфузії;
- переливання при МК великих об'ємів СЗП разом з ЕКК в системі для швидкої інфузії

Більшість із зазначених вище пунктів можуть бути впроваджені в українських лікувальних закладах вже найближчим часом, або в недалекому майбутньому.

Крім того, нижче ми наводимо підходи до розширення (в майбутньому) можливостей переливання універсальної плазми за рахунок використання плазми групи А (II). Для зменшення кількості побічних ефектів і ускладнень практикують цілеспрямоване використання СЗП А (II) з низьким тиром аглютининів. Практика розширеного використання СЗП А (II) все ще перебуває на етапах досліджень, розробки практичних рекомендацій і впровадження в клінічну окремих провідних лікарень розвинених країн, тому говорити про її впровадження в Україні поки що зарано.

Плазма, що готова до використання та плазма від універсального донора

Те, що на визначення групи крові пацієнта, який надходить до лікарні з загрозливою для життя кровотечею та геморагічним шоком, витрачається кілька хвилин, а на отримання та розмороження СЗП ще 20-30 хв, може мати негативний вплив на виживання та розвиток поліорганної недостатності [46]. Критично низький рівень факторів згортання (передусім фібриногену) може призводити до посилення швидкості кровотечі та збільшення величини крововтрати. Для попередження затримки з трансфузією плазми у великих травма центрах використовують 2 підходи:

1. Завжди тримають декілька одиниць замороженої плазми від універсального донора.
2. Завжди тримають декілька одиниць плазми розмороженими.

Заморожену плазму від універсального донора (як правило, АВ IV), яку банк крові при МК видає одразу після замовлення лікарем, ще до визначення групи крові називають «Плазмою, що виділена невідкладно» (emergency release plasma). Кілька пакетів (2-3) такої плазми, як правило, входять до першого пакету крові (разом із 3-4 пакетами ЕКК) відповідно до Протоколу Масивної Трансфузії, що затверджений в кожному центрі травми. В команді лікування травми є спеціально призначена людина (runner – бігун), яка без жодної затримки доставляє цю кров до приймального відділення чи операційної.

Розморожену плазму у приймальному відділенні травми (Trauma Bay) можуть тримати як

у холодильнику (при температурі 4 °С) так і при кімнатній температурі. При зберіганні СЗП в холодильнику активність більшості факторів згортання (окрім фактора VIII) зберігається на достатньому рівні протягом 24 год, а при температурі 22 °С – до 6 год [47].

У великих травматологічних центрах, де кількість надходжень хворих з МК висока, може бути розморожена плазма кожної з груп крові і таку плазму доцільно тримати в холодильнику. Якщо ж вона не була використана, то для того, щоб вона не пропала, її, як правило, віддають у відділення чи в операційну, де планується трансфузія. Оскільки розморожувати плазму всіх груп у більшості лікарень, де МК надходять нечасто, не доцільно. У таких випадках завчасно розморожують плазму групи АВ (IV).

Плазма групи АВ (IV) є універсальною для всіх реципієнтів, оскільки не містить ні анти-А, ні анти-В антитіл, тобто універсальну, що може підійти пацієнтам усіх груп. Проблема полягає у тому, що лише приблизно 5 % населення європейської раси має групу крові АВ (IV) і кількість донорів цієї групи різко обмежена. Якщо все ж таки плазми групи АВ (IV) достатньо, а вірогідність її використання висока, то її можна зберігати до 6 год при кімнатній температурі, а потім віддавати на використання. Якщо ж вірогідність потреби в трансфузії плазми нижча, то її розмороженою тримають у холодильнику. На сьогодні провідні центри травми ставлять собі завдання, щоб трансфузія плазми розпочиналась протягом перших 10 хв з моменту надходження постраждалого в стаціонар, і саме використання завчасно розмороженої плазми АВ (IV) дозволяє його успішно вирішити.

Складнішими є ситуації, коли універсальної плазми групи АВ (IV) не достатньо, а вірогідність надходження пацієнтів з МК висока. Одним із варіантів розв'язання цієї проблеми є використання плазми групи А (II) із низьким титром анти В антитіл і такому підходу приділяється дедалі більша увага [48, 49].

СЗП універсального донора АВ (IV) в першому пакеті крові за протоколом масивної трансфузії

В лікувальних закладах розвинених країн, куди часто надходять пацієнти з МК, перший пакет масивної трансфузії, як правило, складений з ЕКК О (I) і СЗП АВ (IV). Така практика швидкого відновлення всіх компонентів, які втрачаються при геморагічному шоці, не чекаючи розвитку коагулопатії, довела свою ефективність в покращенні виживання хворих. Як тільки лідер команди травми вирішує, що для цього хворого треба активувати протокол масивної трансфузії (ПМТ), відповідальний за переливання зв'язується з банком крові і вони

передають для нього шоківий гемотрансфузійний набір, що, як правило, включає до 6 одиниць ЕКК і до 6 одиниць СЗП, а останнім десятиліттям ще й декілька одиниць тромбоцитарної маси. В умовах МК та важкого шоку для пришвидшення початку гемотрансфузії індивідуальну сумісність перших пакетів ЕКК донора та плазми реципієнта не проводять.

СЗП універсального донора АВ (IV) при численному/масовому надходженні постраждалих

У випадках одномоментного надходження багатьох постраждалих (особливо неідентифікованих), існує ризик ненавмисних помилок і переливання крові інших груп. В розвинених країнах у таких випадках вважають, що переливання крові від універсального донора – ЕКК О (I) і плазми АВ (IV) несе в собі менший ризик ніж ризик сплутати групи крові донора та реципієнта. Оскільки помилкове переливання несумісної крові може мати фатальні наслідки, то помірні чи мінімальні ризики від застосування універсальних компонентів крові замість односторонніх вважають значно менш значимими. Разом з тим, в розвинених країнах запаси компонентів крові від універсальних донорів завжди більші, ніж запаси компонентів крові інших груп, а в Україні ситуація все ще протилежна. Тому застосування цього методу в Україні, на жаль, це питання майбутнього.

Переливання при МК великих об'ємів СЗП разом з ЕКК в системі для швидкої інфузії

Якщо МК супроводжується тяжким шоком із безпосередньою загрозою зупинки серця, то основні компоненти крові (СЗП та ЕКК) слід переливати якомога швидше. За наявності декількох крупних периферичних катетерів це можна зробити з використанням мішків для швидкої інфузії, що стискають пакети з СЗП та ЕКК і роздуваються ручною грушою. За наявності 2-3 мішків, швидкість трансфузії, у такий спосіб, може бути цілком достатньою. Разом з тим температура пакетів із СЗП та ЕКК зазвичай нижча за температуру тіла пацієнта, тому така швидка інфузія супроводжується ризиком посилення гіпотермії. В розвинених країнах швидко трансфузію СЗП та ЕКК найчастіше проводять з використанням спеціальних приладів для швидкої інфузії (типу Belmont), які дозволяють швидко зігрівати компоненти крові вже під час трансфузії. Можливість підігрівати розчини є суттєвою перевагою таких приладів перед звичайними крапельницями чи мішками для механічного стиснення пакетів СЗП та ЕКК.

Умовою використання приладів для швидкої інфузії є підтримання СЗП та ЕКК у стані антикоагуляції у такий спосіб, щоб при їх змішуванні не

відбувалось аглютинації еритроцитів в інфузійних лініях цих приладів. Якщо до СЗП та ЕКК не додають інших прокоагуляційних розчинів, то звичайні антикоагулянтні і консервуючі розчини для СЗП та ЕКК попереджують тромбоутворення. Антикоагулянтні і консервуючі розчини зв'язують кальцій і тим самим протидіють активації низки факторів згортання. При попаданні в організм людини їх дія швидко припиняється оскільки запасів кальцію в плазми крові вистачає, а його рівень постійно моніторують і при масивній трансфузії регулярно коригують.

При застосуванні приладів для швидкої інфузії (типу Belmont) до СЗП та ЕКК не слід додавати:

- препарати кальцію та препарати, що містять іонізований кальцій;
- кріопрципітат, оскільки його об'єм незначний і він може бути швидко введений і без застосування приладів для швидкої інфузії;
- тромбоцити, оскільки вони можуть руйнуватися під дією ролерних насосів;
- теплу цільну кров, оскільки її об'єм, як правило не значний, вона вже має температуру, що близька до температури тіла пацієнта, а також містить тромбоцити, які можуть ушкоджуватися.

Перед використанням приладів для швидкої інфузії слід забезпечити встановлення венозного доступу якнайбільшого діаметру. Як правило використовують центральну вену (найчастіше підключичну), або периферичну вену великого діаметру (наприклад, кубітальну) в яку можна встановити катетер не менше ніж 14 G (помаранчевий).

Плазма групи А (II) як універсальна, за відсутності плазми АВ (IV)

Плазма групи А (II) як альтернатива універсальній плазмі АВ (IV) все частіше розглядається у зв'язку із дефіцитом плазми АВ (IV). Плазма групи А (II) обрана тому, що ця група крові найрозповсюдженіша у людей європейської раси. Хоча вона і вважається АВО несумісною з групами В (III) та О (I), але при МК ця несумісність відносна і її не тільки все інтенсивніше використовують у рамках клінічних досліджень у пацієнтів з тяжкою травмою, але в США і в Європі її все ширше використовують в рамках рутинної клінічної практики у великих центрах травми. Фізіологічними передумовами до використання плазми групи А (II) є те, що наявні в ній антитіла до антигену еритроцитів В сильно розводяться в організмі реципієнта і не можуть призводити до клінічно значимих гемолітичних реакцій. Крім того, плазма групи А (II) найчастіше переливається разом з еритроцитами групи О (I), в яких антиген В відсутній. Плазма групи А (II) в США дозволена для використання до визначення групи крові тяжко травмованого по-

ряд із плазмою АВ (IV) за невідкладними показами. Виходячи з все зростаючого масиву даних про ефективність та безпечність використання плазми групи А (II) при МК ще до визначення групової належності крові термін «несумісна» можна вважати не зовсім коректним і застарілим.

Перші якісні дослідження плазми групи А (II) до визначення групи крові тяжко травмованого були опубліковані вже півтора десятиліття тому. Так, ще в 2010 р. при порівнянні трансфузій АВО-сумісної плазми та одногрупної (АВО-ідентичної) плазми в ретроспективному дослідженні (помірної якості) встановлено відсутність різниці в показниках загальної летальності [50]. Разом з тим, було продемонстровано, що переливання АВО-сумісної плазми супроводжувалось вищою кількістю побічних ефектів (передусім ГРДС та сепсису), ніж переливання одногрупної (АВО-ідентичної) плазми. Кількість побічних ефектів напряму залежала від об'єму трансфузій плазми і набувала найбільшої вираженості при трансфузії 6 одиниць і більше плазми від універсального донора. З результатів цього дослідження можна зробити висновки, що трансфузія АВО-сумісної плазми в помірному об'ємі може буди обґрунтованою для невідкладної корекції гострої травматичної коагулопатії ще до визначення групи крові постраждалого. В подальшому ж (після визначення групи крові) необхідно перейти на трансфузію одногрупної плазми.

Найбільш авторитетною публікацією щодо використання плазми групи А (II) ще до визначення їх групи крові пацієнта є вторинний аналіз дослідження PROPPR [51]. В ньому продемонстровано, що масивна трансфузія плазми групи А (II) в порівнянні з плазмою АВ (IV) НЕ супроводжувалась значним підвищенням захворюваності (ускладнень) чи летальності. При трансфузії плазми групи А (II) пацієнтам з групою В (III) і НЕ було зафіксовано жодної гемолітичної трансфузійної реакції. У 122 пацієнтів, яким переливали плазму групи А (II) ще до визначення їх групи крові (в середньому 4 пакети), було відмічено лише 3 негемолітичні фебрильні (гіпертермічні) реакції. Цікаво, що частота тромбоемболічних ускладнень при використанні плазми А (II) була достовірно нижчою, ніж при застосуванні плазми АВ (IV).

Оцінка в плазмі А (II) титру анти-В антитіл в майбутньому є запорукою її широкого використання в якості універсальної плазми. Титр антитіл – це кратність (найбільшого) розведення плазми, що in-vitro призводить до аглютинації (склеювання) еритроцитів. При регулярному дослідженні зразків плазми А(II) було встановлено, що найчастіше титр анти-В антитіл був 16 (тобто низький) [45]. Близько 90 % зразків плазми мали значення 64 (середнє розведення), що вважається прийнятним для

трансфузії. Проте в окремих випадках титр анти-В був дуже високим – максимальний 512, що свідчить про потенційну небезпеку використання такої плазми в якості універсальної. На сьогодні навіть у США визначення титру анти-В антитіл не є рутинним для суттєвої частки центрів травми, проте в майбутньому очікується, що ця процедура набере ширшого розповсюдження.

Зберігання розмороженої плазми протягом кількох днів

У великих центрах травми, які регулярно отримують тяжко травмованих з МК, іноді виникають ситуації, коли розморожену в холодильнику плазму не використовують протягом першої доби її зберігання. У крупних багатопрофільних лікарнях таку плазму забирають в інші відділення, де її переливають за терапевтичними/гематологічними показами. Якщо ж потреби в плазмі на момент стандартного закінчення терміну зберігання в холодильнику у розмороженому вигляді немає, то таку плазму раніше утилізували. Разом з тим, якщо б виникла ситуація, коли невдовзі після закінчення цього терміну надійшов пацієнт з МК, який би одразу потребував масивної трансфузії, то така, вже розморожена плазма могла б бути йому корисною. Для відповіді на запитання на скільки корисною і безпечною може бути використання розмороженої плазми під час різних термінів її зберігання (понад 24 год) за останні два десятиліття було проведено ряд досліджень.

В одному з найбільш ранніх досліджень перевіряли протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), а також активність таких факторів згортання як фактор V, протеїн С, фібриноген і фактор XI протягом 48-годинного періоду зберігання розмороженої плазми при температурі 4 °C або 22 °C [52]. Ані ПЧ, ані АЧТЧ не показали зниження активності ні при температурі в холодильнику, ні при кімнатній температурі. Помірне зниження активності протеїну S (на 16 %) спостерігалось після 10 год зберігання при 22 °C. Зниження активності фактору VIII за 10 год зберігання було на 31 % при 4 °C і на 39 % при 22 °C. Після 24 год зберігання при 4 °C лише активність фактору VIII була знижена до 60 % від початкового значення, а активність інших факторів згортання була без суттєвих змін. Автори роблять висновки, що СЗП, при можливості, слід переливати невдовзі після розморожування, але її зберігання протягом 6 год при кімнатній температурі не призводить до значної інактивації факторів згортання крові. Зберігання протягом 24 год при 4 °C не супроводжується значним зниженням активності факторів згортання, окрім активності фактору VIII.

В іншому дослідженні вже пішли далі і порівняли процес зниження активності факторів згортання

при зберіганні розмороженої плазми при кімнатній температурі, а також в холодильнику. Встановлено, що активність факторів згортання протягом 5 днів зберігання значно знизилася в обох групах зберігання. Середня активність найбільш нестабільного з факторів згортання – фактору VIII, на 5-й день зберігання становила 36,9 % при кімнатній температурі та 39,8 % при зберіганні в холодильнику. Середня активність інших факторів згортання крові на 5-й день зберігання в обох групах була понад 50 %. Автори роблять висновок про те, що розморожена СЗП, яка зберігалася протягом 5 днів, може зменшити дефіцит факторів згортання крові у постраждалих пацієнтів з МК [53].

В аналогічному дослідженні виявили, що зберігання розмороженої плазми протягом 7 днів в холодильнику (+4 °C) знижувало активність фактору VIII на 56 %, а при кімнатній температурі – на 59 % [54]. Зниження активності інших факторів протягом 7 днів було трохи меншим, ніж фактору VIII і різниця між групами була теж аналогічною (в групі кімнатної температури зниження активності, звісно, більше). Наступними за нестабільністю після фактору VIII, були фактор VII, а також антитромботичний протеїн S. Крім того, в цьому дослідженні встановлено, що обробка СЗП метиленовим синім і ультрафіолетом теж знижували активність факторів згортання, але значно менше, ніж тривале зберігання плазми у розмороженому вигляді. Автори роблять висновки, що зберігання рідкої плазми при 4 °C протягом 7 днів є можливим для СЗП. Тривале ж зберігання при кімнатній температурі суттєво знижує активність факторів згортання, тому, для впровадження в клінічну практику не рекомендується.

Абсолютна більшість з проведених досліджень підтверджує, що за використання розмороженої в холодильнику СЗП при травматичних МК, співвідношення користь/ризик залишається позитивним мінімум 5 днів з моменту розморожування СЗП до її використання. Поки що ці результати окрім травматичних МК на інші види ТК та МК не розповсюджують. В Україні існують чіткі правила зберігання кожного з продуктів крові (ці терміни залежать в т.ч. і від способу виготовлення) і їх треба дотримуватися. Але в майбутньому з отриманням достатнього масиву даних про безпечність та ефективність СЗП при більш тривалому зберіганні, офіційно дозволені терміни її зберігання у розмороженому вигляді можуть бути розширеними і в Україні.

Наведені нами дослідження підтверджують ще й той факт, що коагуляційний потенціал СЗП стає нижчим від коагуляційного потенціалу теплої цільної крові одразу після заморожування плазми. Ця різниця також поступово збільшується при збіль-

шенні часу від розморожування СЗП до її переливання. Тому, не зважаючи на достатню коагуляційну активність СЗП в наведених вище прикладах, СЦК може бути альтернативою СЗП, особливо за умов дефіциту СЗП.

ВИСНОВКИ

1. СЗП містить фактори коагуляції, що швидко втрачаються при МК, тому рання її трансфузія є ключовим компонентом гемостатичної ресусцитації.
2. Серед факторів коагуляції при МК найбільше споживається та втрачається фібриноген, тому раннє використання СЗП та кріопреципиту сприяє ефективній корекції коагулопатії споживання.
3. Створення запасів СЗП від універсального донора АВ (IV) доцільне в лікувальних закладах, де можливе виникнення дефіциту СЗП інших груп крові.
4. Переливання СЗП від універсального донора АВ (IV) доцільно при:
 - МК, коли виникає гостра необхідність швидкої корекції коагулопатії, а група крові ще не визначена, або коли однострунна СЗП все ще не готова для переливання; перший пакет масивної трансфузії може бути складений з ЕКК О (I) групи і СЗП АВ (IV);
 - МК, коли запаси однострунної крові вже вичерпані, а наявні запаси СЗП АВ (IV) достатні.
5. За відсутності достатньої кількості компонентів та препаратів крові, що містять фактори згортання та тромбоцити, варто розглянути можливість переливання теплої цільної крові.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

Етичні норми

Ця стаття не містить жодних досліджень за участю людей або тварин.

Фінансування

При підготовці статті не було залучено спонсорської підтримки.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та

затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 01.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adam EH, Fischer D. Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. *Transfus Med Hemother*. 2020 Oct;47(5):347-359. doi: 10.1159/000511271. Epub 2020 Sep 18. PMID: 33173453; PMCID: PMC7590755.

2. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 27, 80 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>.
3. Пилипенко М.М., Дубров С.О. Трансфузія та інфузія терапія при масивній крововтраті. Частина 1. Неочікувана інтраопераційна крововтрата. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, 2023; (3(104)), 7–27. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(104\).2023.287869](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(104).2023.287869)
4. Хеллопочин О.С., Пилипенко М.М., Дубров С.О. Ушкодження магістральних судин при поперековій дискотомії: чинники ризику, діагностика, методи хірургічної корекції, особливості анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії. *Ukr Neurosurg J* 2023; 29(3), 3-18. <https://doi.org/10.25305/unj.281502>
5. Bonanno, F.G. Hemorrhagic shock: The "physiology approach". *J. Emerg. Trauma Shock* 2012, 5, 285–295.
6. Kietabl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1;40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.
7. Маркування компонентів донорської крові. Всеукраїнська асоціація донорства крові та трансфузіологічного допомогу <https://transfusiology.com.ua/markuvannya-komponentiv-donorskoyi-krovi/>
8. Пилипенко М.М., Дубров С.О. Трансфузія та інфузія терапія при масивній крововтраті. Частина 2. Фізіологічні передумови використання еритроцитів, як компоненту гемостатичної ресусцитації. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, 2023; (4(105)), 29-38. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(105\).2023.295000](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(105).2023.295000).
9. Serum protein electrophoresis. *WikiLectures*. https://www.wikilectures.eu/w/Serum_protein_electrophoresis
10. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):515-23. doi: 10.4103/0019-5049.144643. PMID: 25535411; PMCID: PMC4260295.
11. Collins PW, Solomon C, Sutor K, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):585–95
12. Farrugia A. Fresh frozen plasma: Beyond coagulation factor content. *Transfus Med*. 2022 Apr;32(2):178-179. doi: 10.1111/tme.12850. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35014091.
13. Bux J, Dickhörner D, Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined singledonor plasma. *Transfusion*. 2013 Dec; 53(12): 3203–9.
14. Garrigue D, Godier A, Glacet A, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018 Mar; 16(3): 481–9.
15. Shamsudin S, Yousuf R, Tang YL, et al. Evaluation of coagulation factor activity and sterility of thawed fresh frozen plasma during storage up to 5 days at 4 °C. *Malays J Pathol*. 2020 Apr; 42(1): 59–64.
16. Neisser-Svae A, Trawnicke L, Heger A, et al. Five-day stability of thawed plasma: solvent/detergent-treated plasma comparable with fresh-frozen plasma and plasma frozen within 24 hours. *Transfusion*. 2016 Feb; 56(2): 404–9.
17. von Heymann C, Keller MK, Spies C, et al. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days. *Transfusion*. 2009 May; 49(5): 913–20.
18. Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P. The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood. *Transfusion*. 2005 Mar; 45(3): 427–32.
19. Khan S, Davenport R, Raza I, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):239–47.
20. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al. Reversal of traumainduced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, openlabel, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e258–71.
21. Fresh Frozen Plasma Transfusion – Guideline for Practice Central index Number: C0329 Year 2019 <https://www.pchpathlab.com/cms/sites/default/files/documents/Fresh%20Frozen%20Plasma%20Transfusion%20%20Guideline%20for%20Practice.pdf>
22. Bini R, Virdis F, Cioffi SPB, et al. "Stabilize the Unstable": Treatment Pathophysiology in Bleeding Trauma Patients, from the Field to the ICU. *State of the Art. J Pers Med*. 2023 Apr 14;13(4):667. doi: 10.3390/jpm13040667. PMID: 37109053; PMCID: PMC10145706.
23. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2010 Jun;210(6):957-65. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.031. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20510805.
24. Oakshott JE, Griggs JE, Wareham GM, Lyon RM. Kent surrey sussex air ambulance trust: feasibility of prehospital freeze-dried plasma administration in a UK helicopter emergency medical service. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(5):373–8.
25. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105–9.
26. Tran A, Yates J, Lau A, et al. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(5):802–8.

27. Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, et al. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic haemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiol J*. 2020. Preprint. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32648249>.
28. Hylands M, Toma A, Beaudoin N, et al. Early vasopressor use following traumatic injury: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(11): e017559.
29. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med*. 2020;38(12):2661–6.
30. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomised clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–82.
31. Nederpelt CJ, El Hechi MW, Kongkaewpaisan N, et al. Fresh frozen plasma-to-packed red blood cell ratio and mortality in traumatic haemorrhage: nationwide analysis of 4427 patients. *J Am Coll Surg*. 2020;230(6):893–901.
32. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care*. 2015;19(1):83.
33. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):39.
34. Bugaev N, Como JJ, Golani G, et al. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(6):999–1017.
35. Santos AS, Oliveira AJF, Barbosa MCL, Nogueira JLDS. Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of surgical procedures: systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2020;64: 109809.
36. Wikkelso A, Wetterslev J, Moller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD007871.
37. Chang R, Kerby JD, Kalkwarf KJ, et al. Earlier time to haemostasis is associated with decreased mortality and rate of complications: results from the pragmatic randomised optimal platelet and plasma ratio trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87(2):342–9.
38. Zhang L, Li R, Zhao X, et al. Increased transfusion of fresh frozen plasma is associated with mortality or worse functional outcomes after severe traumatic brain injury: a retrospective study. *World Neurosurg*. 2017;104:381–9.
39. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, et al. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: results from a multicentre cohort study. *Liver Int*. 2021; 41:1901–1908.
40. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019; 157:34.e1–43.e1.
41. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021; 73:366–413.
42. Henriquez DDCA, Caram-Deelder C, le Cessie S, et al. TeMpOH-1 Research Group. Association of timing of plasma transfusion with adverse maternal outcomes in women with persistent postpartum hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2019; 2:e1915628.
43. Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, et al. An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth Analg*. 2013; 116:155–161.
44. Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al. Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104:153–160.
45. Stubbs JR, Zielinski MD, Berns KS, et al. How we provide thawed plasma for trauma patients. *Transfusion (Paris)*. 2015 8;55(8):1830–7.
46. Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, et al. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(1):19–24.
47. Runkel S, Hitzler W.E. The quality of fresh-frozen plasma in the period after thawing stored at 4 °C and room temperature. 39th Annual Congress of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology. *Transfus Med Hemother* 2006;33(suppl 1):36-78.
48. Zielinski MD, Schragger JJ, Johnson P, et al. Multicenter comparison of emergency release group A versus AB plasma in blunt-injured trauma patients. *Clin Transl Sci*. 2015 2;8(1):43–7. PubMed: 25200933.
49. Dunbar NM, Yazer MH, Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative and the STAT Study Investigators. Safety of the use of group A plasma in trauma: the STAT study. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(8):1879–84.
50. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg*. 2010 Sep;145(9):899-906. doi: 10.1001/archsurg.2010.175. PMID: 20855762.
51. de Roulet A, Kerby JD, Weinberg JA, et al. Group A emergency-release plasma in trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(6):1061–7.
52. Runkel S, Hitzler W.E. The quality of fresh-frozen plasma in the period after thawing stored at 4 °C and room temperature. 39th Annual Congress of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology. *Transfus Med Hemother* 2006;33(suppl 1):36-78.
53. Noordin SS, Karim FA, Mohammad WMZBW, Hussein AR. Coagulation Factor Activities Changes Over 5 Days in Thawed Fresh Frozen Plasma Stored at Different Initial Storage Temperatures. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Jul;34(3):510-516. doi: 10.1007/s12288-017-0879-8. Epub 2017 Oct 7. PMID: 30127563; PMCID: PMC6081346.
54. Thiele T, Kellner S, Hron G, et al. Storage of thawed plasma for a liquid plasma bank: impact of temperature and methylene blue pathogen inactivation. *Transfusion*. 2012 Mar;52(3):529-36. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03317.x.

M.M. PYLYPENKO, S.O. DUBROV

TRANSFUSION AND INFUSION THERAPY FOR MASSIVE BLOOD LOSS.

PART 3. PHYSIOLOGICAL PREREQUISITES AND LIMITATIONS WHEN USING PLASMA AND PLATELETS FOR HAEMOSTATIC RESUSCITATION

Abstract. Haemotransfusion for massive bleeding (MB) should be used according to the principles of hemostatic resuscitation and simultaneously restore both oxygen transport (which we wrote about in detail in our previous publication) and compensate for the deficiency of coagulation factors and platelets. Coagulation factors (especially fibrinogen) and platelets are passively lost with the bleeding and are consumed during clot formation. Although the principles of haemostatic resuscitation are known and actively promoted already after a decade, the logistical problems with the availability of single-group fresh frozen plasma (FFP) and, even more so, platelets and cryoprecipitate at the stage of the beginning of resuscitation, are still not resolved. Poor logistics of blood product supply and organizational issues interfere with implementing the principles of haemostatic resuscitation into the routine clinical practice of treating MB in Ukraine. A deficiency of blood components at the initial stage of resuscitation pushes some doctors to transfuse crystalloid and even colloid solutions, which in MB can increase coagulopathy due to blood dilution. In this article, we present the pathophysiological rationale for early recovery of coagulation factors by performing balanced haemostatic transfusion therapy using FFP and cryoprecipitate.

With MB, there is often a need for rapid correction of coagulopathy, and when the patient's blood group has not yet been determined, or when single-group FFP is still not ready for transfusion, then the urgent need for FFP transfusion from a universal AB donor (IV group). Creation of reserves of FFP from a universal donor AB (IV) is advisable in the admission of medical institutions, especially those where, in the case of MK or the numerous and mass occurrence of patients, the occurrence of a deficiency of FSP of another blood group is likely. In the absence of sufficient components and blood products containing coagulation factors and platelets, the possibility of transfusion of warm whole blood or cold whole blood should be considered.

Keywords: massive bleeding, massive blood loss, severe bleeding, consumption coagulopathy, hypocoagulation, dilution coagulopathy, fibrinogen, fresh frozen plasma, cryoprecipitate, haemostatic resuscitation, whole blood.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Пилипенко М.М. – збір та аналіз інформації, написання статті;

Дубров С.О. – загальне керівництво.