УДК: 616-005.1-08
DOI: 10.25284/2519-2078.2(107).2024.308308

ПИЛИПЕНКО М.М.[1], БАРОНСЬКА Л.В.[2], ДУБРОВ С.О.[3, 4]

ТРАНСФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ МАСИВНІЙ КРОВОВТРАТІ.

Частина 4.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ТА ОБМЕЖЕННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ТРОМБОЦИТАРНИХ КОМПОНЕНТІВ КРОВІ ДЛЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ

[1] Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №2,
Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

[2] КНП «Київська міська клінічна лікарня 9»

[3] Міністерство охорони здоров'я України, Київ, Україна

[4] Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

АБСТРАКТ

Тромбоцити є основним компонентом первинного гемостазу, а також беруть участь у вторинному, коагуляційному гемостазі. При кровотечах з дрібних судин первинний (тромбоцитарний) гемостаз може забезпечити стабільність тромбу, яка цілком достатня для зупинки кровотечі. При ушкодженні середніх та крупних судин зупинка кровотечі розпочинається з активації тромбоцитів, але потребує також і активації каскаду коагуляції із залученням внутрішнього та зовнішнього шляхів згортання. Фактори згортання крові, що беруть участь у внутрішньому, зовнішньому та загальному шляхах коагуляції, не тільки циркулюють в крові, але і переносяться тромбоцитами. Крім того, актин та міозин, що містяться в тромбоцитах беруть активну участь уже у завершальній фазі утворення тромбу – в ретракції згустку. В тромбоцитах також присутні фактори росту, що стимулюють загоєння ушкоджених судин.

Комерційно доступні препарати тромбоцитів в Україні об'єднують під назвою тромбоцитарні компоненти крові (ТКК). Вже понад десятиріччя, як ТКК є невід'ємною частиною гемостатичної ресусцитації у разі масивних кровотеч (МК) при травмі та пораненнях. Оптимальним співвідношенням ТКК до еритроцитарних компонентів крові (ЕКК) та свіжозамороженої плазми (СЗП) при травмі є 1:1:1, тобто включати значну кількість ТКК. При інших варіантах хірургічних МК оптимальне співвідношення може бути іншим, і пропорція ТКК до ЕКК та кількість ТКК вже менші.

Тромбоцити, як і фактори згортання, споживаються під час формування тромбів, а також пасивно втрачаються з кров'ю, що витікає. Швидкість втрати тромбоцитів іноді не прямо пропорційна величині крововтрати і залежить також від гематокриту. Хоча під час повномасштабної війни частота розвитку МК в Україні найвища в світі, на сьогодні все ще не вирішені логістичні проблеми з доступністю ТКК, особливо на етапі початкової ресусцитації. Тому в цій статті ми наводимо способи вирішення ситуації, залежно від доступних ресурсів.

В цивільних умовах проблема з тромбоцитами найчастіше буває внаслідок виникнення інтраопераційної чи травматичної кровотечі на тлі прийому антиагрегантів, тобто інгібіторів функції тромбоцитів. Прийом антиагрегантів може посилювати кровотечу, і лікарю необхідно знати, як поновити втрачені функції тромбоцитів або як замістити ці втрачені функції з допомогою ТКК. В даній публікації ми наведемо патофізіологічні обґрунтування важливості раннього відновлення першої фази гемостазу – агрегації шляхом проведення трансфузії ТКК при травмі. Крім того, ми наводимо деякі методи, що сприяють збереженню тромбоцитів, а також поліпшенню їх функціональної активності.

Іншими чинниками підвищення ризиків розвитку МК є тромбоцитопатії та тромбоцитопенії, що спричинені спадковими та набутими факторами. Хоча лікуванням таких пацієнтів займаються гематологи, і їх неодмінно треба долучити, як консультантів. У цій публікації ми коротко окреслимо найбільш часті методи лікування, які призначають гематологи. Фактори, що призводять до дефіциту тромбоцитів в крові різняться, але лікування загрозливої для життя кровотечі шляхом трансфузії ТКК може бути спільним для багатьох ситуацій. Причини відсутності можли-

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

вості провести трансфузію достатньої кількості ТКК теж різні, однак при загрозливій для життя пацієнта кровотечі на тлі тромбоцитопатії та тромбоцитопенії деякі рішення можуть бути універсальними. Одним із таких рішень може бути переливання теплої цільної крові (ЦК).

Ключові слова: масивна кровотеча, тромбоцитопатія, тромбоцитопенія, коагулопатія, гемостатична ресусцитація, тромбоцитарні компоненти крові, аферезні тромбоцити, відновлені тромбоцити, цільна кров.

ВСТУП

У своїх попередніх публікаціях ми вже наводили обґрунтування необхідності збільшення частки тромбоцитів в загальній трансфузійній терапії масивних кровотеч (МК) [1-4]. Ми також неодноразово наводили сучасні принципи гемостатичної трансфузійної терапії, які полягають у виборі природного співвідношення тромбоцитів до еритроцитарних компонентів крові (ЕКК) та свіжозамороженої плазми (СЗП), як у цільній крові – 1:1:1. А в цій роботі ми деталізуємо фізіологічні передумови для цього і наведемо результати клінічних досліджень, які підтверджують ефективність підходу, що полягає в ширшому застосуванні препаратів тромбоцитів.

Тромбоцити є не тільки основним компонентом первинного, так званого тромбоцитарного гемостазу, але вони є також і невід'ємним компонентом вторинного, коагуляційного гемостазу. Чим глибше досліджують механізми коагуляції, тим більше виявляють його ланок, де беруть участь тромбоцити. Однією з ключових характеристик тромбоцитів є незворотність процесу їх активації – після контакту із колагеном тромбоцит вже не може повернутися до своєї неактивованої форми. Активовані тромбоцити неодмінно руйнуються в процесі формування тромбу і ступінь їх споживання залежить від поширеності ушкоджень. Споживання тромбоцитів під час формування тромбів призводить до тромбоцитопенії, відновлення якої йде значно повільніше, ніж процес споживання. Все це аргументує необхідність розширення клінічної практики трансфузії тромбоцитів для відновлення їх коагуляційного потенціалу.

Окрім тромбоцитопенії споживання, причинами проблем з первинним гемостазом в періопераційному періоді можуть бути тромбоцитопенії і тромбоцитопатії спадкового та набутого характеру. Якщо порушення числа та функціональної активності тромбоцитів клінічно значимі, а причина їх не відома, то в передопераційному періоді слід провести консультацію гематолога. Знання анестезіологами клінічних симптомів та специфічних аналізів дають їм змогу запідозрити проблеми з тромбоцитами, а також точніше виявити характер цих проблем. .

Пасивна втрата тромбоцитів з кров'ю, що витікає, залежить не тільки від величини крововтрати, але і від гематокриту. Як вже зазначалося в одній з наших попередніх публікацій, еритроцити сприяють: генерації тромбіну, покращенню функції тромбоцитів (тромбоцитарному гемостазу), а також маргінації тромбоцитів (відтісненню їх до стінки дрібних судин) [2, 3, 5]. Ефективність вказаних коагуляційних властивостей еритроцитів в дрібних та середніх судинах майже пропорційна рівню гематокриту і на цьому ми детальніше зупинимось в одному з наступних підрозділів цієї публікації.

Для корекції тромбоцитопенії використовують концентрат тромбоцитів (КТ). За визначенням КТ – це препарат крові, який є концентрованою суспензією тромбоцитів у терапевтично ефективній формі і дозі. Серед препаратів КТ передусім виділяють тромбоцити, отримані аферезним шляхом, і тромбоцити, відновлені з дози крові шляхом центрифугування. Крім того, КТ, що отриманий як аферезним шляхом, так і шляхом відновлення тромбоцитів з дози крові, можуть бути збіднені на лейкоцити, за рахунок фільтрації через лейкоцитарні фільтри. Дві чи більше окремих доз тромбоцитів можуть бути об'єднані в один пакет і тоді називатися об'єднаною дозою. Для спрощення описання цих варіантів виготовлення, всі комерційно доступні препарати тромбоцитів об'єднують під терміном тромбоцитарні компоненти крові (ТКК). Терміни КТ та ТКК можуть використовуватися як синоніми. ТКК увійшов до використання недавно і поступово заміщує термін КТ, який широко використовувався раніше. В подальшому в цій статті ми будемо використовувати новіший термін – ТКК.

У клінічних дослідженнях МК роль переливання ТКК в поліпшенні результатів лікування також невпинно зростає. Наприкінці минулого і на початку нинішнього сторіччя було виявлено, що переливання ТКК до ЕКК та плазми у співвідношенні 1:1:1 супроводжується кращими результатами лікування при травматичних МК, аніж гемотрансфузії з меншою часткою тромбоцитів.

Не зважаючи на обґрунтованість широкого застосування тромбоцитів при МК, на практиці в Україні цього досягнути вкрай складно, тому що тромбоцити завжди були одним із найбільш дефіцитних компонентів крові. Це пов'язано з крихкістю та коротким терміном зберігання тромбоцитів, і через те складною логістикою. Крім того, вартість препаратів тромбоцитів традиційно значно вища, ніж вартість інших компонентів крові. Виходячи з вище вказаного, існує необхідність знаходження шляхів вирішення зазначених проблем.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОМБОЦИТІВ

Загальна характеристика тромбоцитів

Окрім розуміння клінічних аспектів функції тромбоцитів, анестезіолог повинен уміти в доступній формі пояснити хворому та його родичам значення тромбоцитів, суть проблем при їх суттєвому дефіциті, або порушенні функцій. Це може бути необхідно для усвідомлення ними тяжкості стану, а також того факту, що для отримання препаратів тромбоцитів часто необхідно докласти певних зусиль. Тому у цьому розділі ми наведемо основні характеристики тромбоцитів.

Тромбоцити є найменшими форменними елементами крові і, як і еритроцити, вони дископодібні, без'ядерні, не спроможні до поділу, а тому їх не вважають повноцінними клітинами. Тромбоцити є посередині випуклими дисками, тоді як еритроцити – посередині ввігнуті. Оскільки в тромбоциті немає ядра, то в ньому і не відбувається синтез РНК, а отже, і білково-синтетична функція практично відсутня.

Тромбоцити формуються шляхом відщеплення від мегакаріоцитів (дуже великих клітин кісткового мозку). Від кожного мегакаріоцита може відщеплюватися 1-3 тис. тромбоцитів.

За звичайних умов, тромбоцити, які не взяли участь в формуванні тромбів, руйнуються в селезінці. Середній термін життя тромбоцитів – 10 днів.

Розмір тромбоцитів складає 2-3 мкм, тобто вони приблизно в 5 разів менші та легші за еритроцити, і подібно до еритроцитів мають негативний заряд. Тому в судинах малого та середнього діаметру вони відтісняються еритроцитами до периферії судини і рухаються пристінково значно повільніше, ніж еритроцити. Це дозволяє їм легко і поступово рухатися уздовж неушкодженого ендотелію, який теж має негативний заряд, і не приклеюватися до нього.

Ключовою функцією тромбоцитів є забезпечення першої фази гемостазу – формування первинного тромбу (агрегація), а додатковими – сприяння формуванню вторинного тромбу (коагуляції), ретракції тромбу, а також відновленню ушкодженого ендотелію.

Фактори, які протидіють адгезії тромбоцитів

Окрім негативного заряду ендотелію та самих тромбоцитів, іншими факторами, які протидіють їх адгезії, є простациклін та оксид азоту (NO), що виділяються ендотеліем судин. Простациклін та оксид азоту не тільки розширюють судини, але і певним чином інактивують тромбоцити та упереджують їх зв'язування з ендотелієм судин. При ушкодженні ендотелію судин виділення ним простацикліну та оксиду азоту різко знижується і судина автоматично звужується, навіть без залучення додаткових факторів вазоконстрикції.

Кількість, маса та об'єм тромбоцитів в організмі людини

В організмі людини в нормі кількість тромбоцитів досить варіабельна, тому і норми в різних джерелах коливаються. Найчастіше нормою вважають тромбоцити в межах 150-450 × 109/л або 150-450 тис./мл крові. Проте нижню межу норми іноді наводять 130, а іноді 140 × 109/л. Клінічно значимою тромбоцитопенією для гострих станів частіше вважають < 50 × 109/л, а для хронічних онкологічних чи онкогематологічних станів іноді вважають < 20 × 109/л. Інтраопераційна крововтрата може посилюватись при тромбоцитопенії < 50 × 109/л, а спонтанні кровотечі найчастіше виникають при кількості тромбоцитів < 10 × 109/л.

Верхньою межею норми іноді вважають не 450, а 350, 390 чи 400 × 109/л. Клінічно значимим тромбоцитозом частіше вважають > 750 × 109/л. У жінок середня кількість тромбоцитів трохи вища (157-371 × 109/л), ніж у чоловіків (135-317 × 109/л) [6]. Тому для встановлення значимості відхилення кількості тромбоцитів від норми необхідно знати додаткові деталі (стать, вік, діагноз, операцію, що планується, та передбачувану крововтрату). Не менш важливо знати динаміку кількості тромбоцитів.

Незважаючи на велику кількість тромбоцитів в крові, їх маса та об'єм незначні – в багато разів менші, ніж у еритроцитів. Маса одного тромбоцита становить в середньому 1,84 пг, тобто 1,84 × 10-12 г [7]. Виходячи з середньої кількості тромбоцитів 300 × 109/л та середнього об'єму циркулюючої крові (ОЦК) 5 л, загальна кількість тромбоцитів в організмі складає в середньому 1500 × 109 або 1,5 × 1012. З урахуванням сухої маси тромбоцита 1,84 × 10-12 та їх кількості 1,5 × 1012, загальна маса тромбоцитів, що циркулюють в крові, складає всього близько 3 г. Якщо ж зважити на те, що третина тромбоцитів перебуває в селезінці, то загальна маса тромбоцитів в організмі людини складає близько 4,5 г.

Інший показник, який може нам давати інформацію про загальний об'єм тромбоцитів у людини, це тромбокрит (PCT), який вказує на співвідношення об'єму тромбоцитів до загального об'єму крові. Як і загальна кількість тромбоцитів, так і тромбокрит мають широкі значення референтних меж – тромбокрит від 0,1 до 0,5 %. Якщо середній ОЦК складає 5 л, то у разі тромбокриту 0,1 % тромбоцити займають об'єм 5 мл (1 чайна ложка), а у разі тромбокриту 0,5 % – 25 мл (5 чайних ложок). Тобто, в середньому об'єм тромбоцитів здорової

людини складає 2-3 чайні ложки, що циркулюють в крові, і ще одна, що перебуває в резерві в селезінці. Цікаво, що об'єм всіх факторів згортання крові людини теж складає 2-3 чайні ложки [4].

Розпад і синтез тромбоцитів

Тривалість життя тромбоцитів за умови відсутності активного тромбоутворення складає 7-10 діб. Якщо загальна кількість тромбоцитів при концентрації 300 × 109/л і ОЦК 5 л складає 1,5 × 1012, то щодня розпадається і синтезується 10 % від цього числа, тобто 0,15 × 1012, або 150 × 109 (150 мільярдів). Ця кількість еквівалентна кількості тромбоцитів, що міститься в 500 мл цільної крові. Якщо зважати, що з одного мегакаріоциту відщеплюється 1 тис. тромбоцитів, то 150 млрд тромбоцитів відщеплюється від 150 млн мегакаріоцитів.

Групова приналежність та сумісність тромбоцитів

Тромбоцити містять в собі антигени А чи/та В, але не містять резус-фактора. Тому для попередження руйнування тромбоцитів антитілами анти-А та анти-В тромбоцити пари донор-реципієнт повинні бути сумісними за системою АВО. Маркування групи крові слід завжди перевіряти на пакетах ТКК перед переливання і звіряти з групою крові реципієнта.

В тромбоцитах антиген Rh+ (позитивний резус-фактор) завжди відсутній. Разом з тим, він може бути присутній в домішках еритроцитів, які в незначній кількості можуть контамінувати передусім відновлені еритроцити (що отримують шляхом центрифугування крові). Тому, для попередження імунізації реципієнтів (передусім у жінок віком до 50 р.) та виникнення трансфузійних гемолітичних реакцій в майбутньому, при планових трансфузіях тромбоцитів бажано резус-негативним реципієнтам не переливати резус-позитивні тромбоцити. Але при МК підходи дещо інші. Під час МК та шоку незначна кількість еритроцитів з антиген Rh+ навряд чи може бути достатньою для імунізації реципієнта та виникнення трансфузійних гемолітичних реакцій в майбутньому. Отже, при МК основним завданням лікувальної команди є підвищення доступності тромбоцитів для реципієнта, тому на сумісність за резус-фактором при лікуванні крововтрати, що продовжується, не зважають і врахування резусу ТКК в більшості випадків не обов'язкове. Тому значення резус-фактора для тромбоцитів, що можуть бути контаміновані Rh+ еритроцитами, обмежене і значно менше, ніж для еритроцитів, і воно повинно враховуватися лише при планових трансфузіях тромбоцитів, особливо у жінок репродуктивного віку.

Участь тромбоцитів в первинному та вторинному гемостазі

Саме тромбоцити є ключовим фактором запуску первинного тромбу і одночасно будівельним матеріалом для його формування. Після ушкодження судини, ще до запуску первинного гемостазу, першою захисною реакцією є вазоспазм, який запускається і підтримується виділенням в просвіт судини декількох судинно-звужувальних факторів, таких як ендотелін, тромбоксан, серотонін. Ключовим з них є ендотелін і його передусім виділяють ушкоджені гладенькі м'язи судин та ушкоджений ендотелій. Вазоспазм сприяє гемостазу у кілька способів:

1. Зменшує просвіт судини і тим самим зменшує крововтрату.
2. При звуженні судини з її ушкодженого ендотелію швидше виділяється глікопротеїн – фактор Фон-Віллебранда (vWF), який активує тромбоцити.
3. При вазоспазмі субендотеліальний колаген з ушкодженої судинної оболонки більше виступає в її просвіт, тому тромбоцити легше і швидше знаходять місце ушкодження, активуються і приклеюються до колагену.
4. Тромбоцити, що переміщуються по судині пристінково, стають ближчими один до одного, що полегшує і пришвидшує їх активацію.

Тромбоцити знаходять місце ушкодження не одночасно, тому і процеси, які вже були активовані раніше в одних тромбоцитах, в інших тромбоцитах можуть активуватися пізніше. На різних етапах тромбоутворення тромбоцити активуються різними факторами, а не тільки колагеном, як це вважалось раніше.

В процесі утворення первинного тромбу виділяють наступні фази (хоча деякі з них можуть проходити майже одночасно:

1. ***Адгезія*** до колагену (мал. 1А) за участі фактора Фон-Віллебранда – vWF (мал. 1 В). Відразу відбувається зміна форми тромбоцита – з дисковидної (мал. 1 А та 2 А) на видовжену з формуванням багатьох псевдоподій, які значно збільшують площу активної поверхні тромбоцита (мал. 2 А). Активовані тромбоцити, контактуючи з іншими тромбоцитами, залучають і їх до процесу адгезії.
2. Під час ***активації*** тромбоцитів на їх поверхні експресуються інтегрини АльфаIIb-БетаIII (рецептори до фібриногену, які ще називають глікопротеїни GPIIb/GPIIIa), що до цього були неактивними. На кожному тромбоциті таких рецепторів від 40 до 80 тис, що дає змогу тромбоциту зв'язуватися з фібриногеном всією своєю поверхнею.

Активація тромбоцитів супроводжується секрецією (виділенням) тромбоцитом зі щільних та альфа-гранул біологічно активних речовин. З щільних гранул відбувається виділення в просвіт судини непротеїнових молекул: аденозиндифосфату (ADP), тромбоксану (TXA), а також, серотоніну та кальцію (Ca++). Аденозиндифосфат (через активацію P2Y12 рецепторів) та тромбоксан сприяють утворенню містків між GPIIb/GPIIIa рецепторами тромбоцитів (мал. 2 B) і активації та залученню до первинного тромбу все нових і нових тромбоцитів (мал. 3 A). Серотонін та кальцій, які виділяють тромбоцити, посилюють вазоконстрикцію. Кальцій активує вітамін К-залежні фактори згортання (II, VII, IX, X). З альфа-гранул виділяються протеїнові молекули: фактор Фон-Віллебранда (vWF), фібриноген (для побудови нових містків з колагеном), а також фібрин-стабілізуючий фактор (XIII), фібронектин, вітронектин, фактор згортання V, тромбоцитарний фактор 4 (TP4), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) та інші фактори росту (VEGF). Фактори росту PDGF та VEGF, стимулюють загоєння рани, а також ангіогенез.

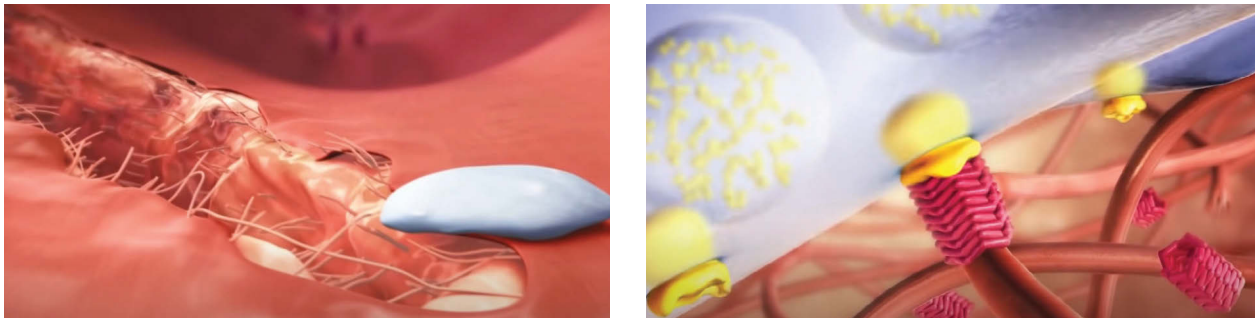
3. ***Агрегація*** (мал. 3 A.), при якій стимулюється активація протромбіну в тромбін, який в свою чергу ще більше стимулює адгезію та агрегацію. У процесі агрегації тромбоцитів і втрати цілісності їх стінки, молекули фібриногену, які з'єднували активовані тромбоцити, поступово починають з'єднуватися між собою і формувати фібрин-полімер.
4. ***Взаємодія з факторами згортання*** (передусім, фібриноген та тканинний фактор) – ця фаза є проміжною між первинним (тромбоцитарним) та вторинним (коагуляційним) гемостазом. Вона може розпочинатися вже в фазу активації і продовжується в фазу агрегації. Глікопротеїн фібриноген, як той, що циркулює в плазмі, так і той, що виділяється із щільних гранул тромбоцитів, спочатку з'єднується фібриногеновими рецепторами GPIIb/GPIIIa сусідніх тромбоцитів. Фібриноген слугує містком, що зв'язує тромбоцити, а в подальшому перетворюється на фібрин полімер (як в фазу агрегації, так і по її завершенню). Залучення до білого тромбоцитарного тромбу фібрину полімеру та еритроцитів стабілізує його (мал. 3 B). У тромбоцитах є також протеїни актин та міозин, які після агрегації активуються, скорочуються (за участі кальцію) і сприяють ретракції тромбоцитарного згустку. Слід підкреслити, що внутрішня фаза коагуляції (назва походить від того, що всі її фактори перебувають внутрішньосудинно) відбувається саме на негативно зарядженій поверхні первинного тромбоцитарного тромбу.

Серед наведених стадій участі тромбоцитів, фізіологічних реакцій, пов'язаних з їх активацією, ферментів, що беруть участь в цих реакціях, та рецепторів до біологічно активних речовин, клініцисту необхідно знати і розуміти ті, які можуть блокуватися антиагрегантними препаратами (див. нижче).

АНТИАГРЕГАНТИ, ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ ТА ТРОМБОЦИТОПАТІЇ

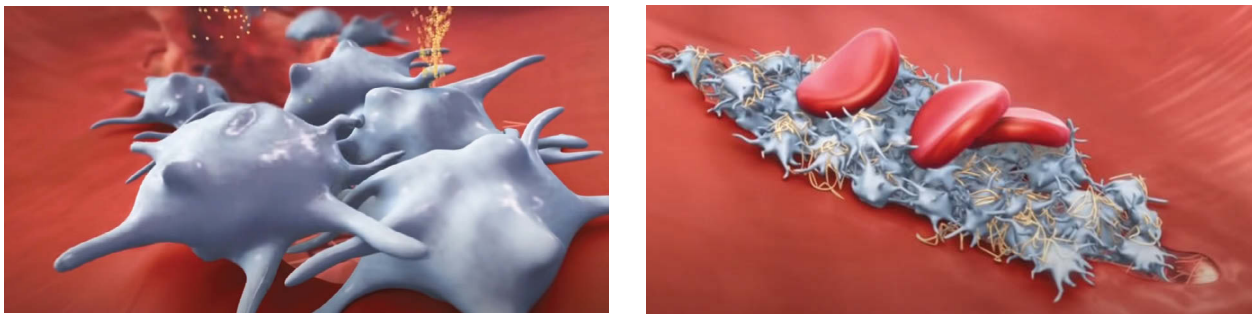
Споживання та дефіцит тромбоцитів

Навіть у пацієнтів з тяжкою травмою концентрація тромбоцитів в крові при надходженні до лікарні рідко знижується до критичного рівня. Падіння концентрації тромбоцитів, як правило, відбувається пізніше, за рахунок втрати тромбоцитів, споживання в тромбах, а також дилюції крові при проведенні інфузії. Разом з тим, низька концентрація тромбоцитів на момент надходження прогнозує високу летальність і значну потребу в



Малюнок 1. A. Початкова стадія адгезії тромбоциту (все ще дископодібна форма) до колагену. B. Механізм адгезії тромбоциту до колагену за участі фактора Фон-Віллебранда (глікопротеїн, який позначений малиновим кольором), який є містком між рецепторами GP1B (рецептори до vWF позначені жовтим) та колагеном (позначені світло-коричневим) [джерело малюнку Thrombosis Adviser]

Малюнок 2. А. Адгезія тромбоциту призводить до зміни його форми з дископодібної на видовжену з формуванням багатьох псевдоподій. Псевдоподії, що контактують з іншими тромбоцитами, залучають їх до процесу адгезії. В. Секреція з гранул тромбоцитів біологічно активних речовин (молекул аденозиндифосфату – АДФ, та тромбоксану – ТХА) в просвіт судини сприяє утворенню містків між АльфаIIbBetaIII рецепторами тромбоцитів (глікопротеїни GPIIb/GPIIIa) та залученню до первинного тромбу все нових і нових тромбоцитів [джерело малюнку Thrombosis Adviser].



Малюнок 3. А. Агрегація тромбоцитів. В. Взаємодія тромбоцитарного тромбу з факторами згортання (залучення глікопротеїну фібриногену з наступним формуванням фібрину полімеру та зв'язуванням еритроцитів). Фібрин та еритроцити забезпечують стабілізацію тромбу. [джерело малюнку Thrombosis Adviser]

проведенні гемотрансфузій (переливанні еритроцитарної маси в високих дозах).

Антиагреганти

Механізм дії антиагрегантів полягає в блокуванні ферменту тромбоцитів циклооксигенази 1 (ЦОГ-1), яка бере участь у синтезі простагландинів і тромбоксану А2, інтегрину АльфаIIbБетаIII (глікопротеїни GPIIb/GPIIIa), а також P2Y12 рецепторів.

Серед антиагрегантів найбільш поширеними є аспірин та клопідогрель. Аспірин вважають антиагрегантом тому, що він незворотно блокує ЦОГ, тоді як інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) лише на короткий час. На відміну від аспірину, інші НПЗП, як правило, не викликають тривалого клінічно-значимого зниження функції тромбоксану А2, тому їх і не застосовують в якості антитромбоцитарних засобів при ішемічній хворобі серця та штучних протезах/клапанах. Клопідогрель блокує активацію P2Y12 рецепторів. Загальні принципи періопераційного менеджменту пацієнтів з ризиками кровотеч на фоні прийому антиагрегантів – це завчасно їх відмінити перед операцією та вчасно призначити після операції (через 24-72 год, а іноді і з першої доби) [8]. Якщо пацієнт перебуває на подвійній антиагрегантній терапії (аспірин + блокатор P2Y12) внаслідок високого ризику тромбозу стентів, то зазвичай рекомендують відмінити лише блокатор P2Y12, а прийом аспірину продовжити періопераційно [9]. Такі рішення повинні прийматися мультидисциплінарною командою, яка включає хірурга, анестезіолога та кардіолога або інтервенційного радіолога. Особливо важливо пройти повний курс антитромбоцитарного лікування при стентах та штучних клапанах серця і на цей період відкласти планові хірургічні втручання. У таких пацієнтів необхідно щонайшвидше післяопераційне призначення антиагрегантів, а вибір препаратів, доз та строків їх призначення теж повинен узгоджуватися мультидисциплінарною командою.

Якщо пацієнт отримує антиагреганти (особливо при подвійній антиагрегантній терапії), то йому не слід призначати НПЗП, які можуть посилити антиагрегантні ефекти. Якщо ж без НПЗП обійтися складно, то перевагу слід надавати коксибам або парацетамолу. Якщо на фоні прийому антиагрегантів у пацієнта виникла тяжка кровотеча (наприклад, інтракраніальна), то серед препаратів, що активують функцію тромбоцитів, найбільша доказова база у десмопресину.

Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)

Аспірин має дуже короткий період напіввиведення з плазми (див. фармакокінетику), але дуже довгий ефект на тромбоцити (див. фармакодинаміку). Аспірин, на відміну від інших НПЗП незворотно інгібує ЦОГ-1, яка бере участь у синтезі тромбоксану А2 та ін. простагландинів. Аспірин може повністю блокувати синтез простагландинів в одноразовій дозі 325 мг, або в дозі лише 30 мг, яку приймають послідовно протягом 7-10 днів. З урахуванням того, що в тромбоциті не відбувається синтез білка, заблоковані аспірином ЦОГ-1 не відновлюються, тому синтез тромбоксану А2 відбувається практично до кінця життя тромбоцита. Без активного тромбоксану внаслідок дії аспірину тромбоксану тромбоцит знижує реакції на такі фактори стимуляції, як АДФ, адреналін, арахідонову кислоту а також низькі рівні колагену та тромбіну. Разом з тим, реакція на високі рівні/концентрації колагену та тромбіну у тромбоцитів зберігаються. Така різна відповідь на помірні та потужні стимули призводить і до різної відповіді тромбоцитів на кровотечі різної інтенсивності. Важливим є той факт, що в осіб з нормальною функцією тромбоцитів аспірин зазвичай не викликає виражених порушень коагуляції і загрозливих кровотеч. Виходячи з цього, вважають, що ургентні чи напівургентні операції можуть бути досить безпечно проведені у пацієнтів, які приймають аспірин [8].

Перед плановим оперативним втручанням, при якому є ризик виникнення тяжких кровотеч (ТК – понад 20 % від ОЦК) чи МК, аспірин слід відмінити не менше, ніж за 7 діб. Чи треба відміняти аспірин перед плановим оперативним втручанням, при якому ризик ТК відсутній, все ще не вирішено. Так, у великому якісному подвійному засліпленому дослідженні POISE-2 понад 10 тис. пацієнтів були рандомізовані на отримання аспірину чи плацебо до та після операції [10]. В результаті ризик великих кровотеч в групі аспірину був 4,6 % проти 3,8 % в групі плацебо. Хоча ця різниця і набула статистичної достовірності (p=0,04), але навряд чи вона може розглядатися, як клінічно-значима.

У разі ж виникнення у хворого, який приймав чи приймає аспірин, загрозливої для життя кровотечі на фоні травматичного чи хірургічного ушкодження судин, трансфузія ТКК повинна вирішити питання порушення тромбоцитарного гемостазу. Висока ефективність трансфузії тромбоцитів якраз і обумовлена коротким періодом напіввиведення аспірину з крові і дуже довгим його ефектом на тромбоцити реципієнта. Для порівняння блокатори P2Y12 рецепторів, навпаки, зворотно зв'язуються з рецепторами тромбоцитів, але в крові циркулюють дуже довго. Тому для вирішення питання про невідкладну трансфузію тромбоцитів на фоні прийому антиагрегантів слід переконатися, що цим антиагрегантом є саме аспірин. Для лікування інтраопераційної або післяопераційної кровотечі (наприклад, у нейрохірургії), що імовірно пов'язана з аспірином, Європейський гайдлайн 2022 р. пропонує розглянути можливість переливання тромбоцитів в дозі 0,7 × 1011 на кожні 10 кг маси тіла для дорослих [8]. На середню масу дорослого 80 кг виходить 60 × 1011, що якраз і відповідає одній дозі відновлених тромбоцитів.

Іноді при вирішенні питання про ступінь вираженості антиагрегаційних ефектів аспірину необхідно знати про можливість резистентності тромбоцитів до аспірину. Така резистентність частіше полягає у здатності тромбоцитів активуватися без участі ЦОГ-1 і рідше тому, що аспірин не блокує ЦОГ-1. Зниження антитромбоцитарної активності аспірину може бути обумовлене не регулярним його прийомом пацієнтом. Існують також захворювання кишківника, при яких всмоктування аспірину порушене.

Нестероїдні протизапальні препарати

Більшість НПЗП (окрім аспірину) зворотно інгібують ЦОГ-1. Час ефекту НПЗП пов'язаний з періодом напіввиведення препарату з плазми крові, але ця залежність не лінійна [11]. Більшість препаратів рекомендують відміняти за час, що відповідає 4-5 періодів напіввидення. Як правило, за 3 дні до операції відміна більшості НПЗП цілком безпечна, а для деяких препаратів строк відміни може бути суттєво меншим. Так, навіть після тижневого прийому ібупрофену, його ефект на тромбоцити суттєво знижується вже через 24 год після відміни [12].

У пацієнтів із вихідними порушеннями функції тромбоцитів (наприклад, хвороба Віллебранда), або у пацієнтів із клінічно значимою тромбоцитопенією (< 50 × 109/л) рутинне використання неселективних НПЗП, що інгібують ЦОГ-1, протипоказане. Крім того, комбінація НПЗП із антиагрегантами (клопідогрель), антагоністами віт. К (варфарин) чи іншими антикоагулянтами суттєво підвищує ризик кровотеч.

Високоселективні НПЗП, що інгібують ЦОГ-2, не впливають на функцію тромбоцитів, так як ЦОГ-2 в тромбоцитах не виявлено. Тому ці препарати можуть застосовуватися у пацієнтів із вихідними порушеннями функції тромбоцитів без додаткових ризиків виникнення кровотеч. Більше того, інгібіція селективними НПЗП ЦОГ-2 за не зовсім зрозумілим компенсаторним механізмом призводить до активації ЦОГ-1, що супроводжується підвищенням ризику тромбозів в т.ч. тромбозів коронарних артерій.

Інгібітори P2Y12

Інгібітори P2Y12 блокують АДФ рецептор на поверхні тромбоцита і їх застосовують при коронарній хворобі серця та інфаркті міокарда з підвищенням ST. Найбільш розповсюдженими препаратами є:

- клопідогрель (повільний початок дії – 24-48 год, ефект 4-10 діб, незворотній ефект);
- тиклопідин (повільний початок дії, незворотній ефект);
- прасугрель (повільний початок дії, незворотній ефект);
- тікагрелор (швидкий початок дії, зворотній ефект);
- кангрелор (швидкий початок дії, зворотній ефект).

Ці препарати інгібують тромбоцити сильніше, ніж аспірин, і цей ризик додатково посилюється, коли ці препарати комбінують з аспірином. Разом з тим, активація тромбоцитів тромбіном і колагеном при дії інгібіторів P2Y12 зберігається, тому ефект блокування тромбоцитів цими препаратами, як і аспірином, не повний. Зважаючи на вище зазначене, ургентні чи напівургентні операції можуть бути проведені у пацієнтів, які приймають клопідогрель чи прасугрел, або навіть їх комбінацію з аспірином [8]. Для лікування інтраопераційної або післяопераційної кровотечі, що пов'язана з клопідогрелем чи прасугрелем, слід розглянути можливість переливання ТКК, але в дозі, що перевищує дози, рекомендовані для корекції кровотеч на фоні прийому аспірину (0,7 × 1011 на кожні 10 кг маси тіла) [8, 13]. А от при прийомі тікагрелора трансфузії ТКК не ефективні в перші 12 год після його прийому [13, 14].

Слід також пам'ятати, що як до аспірину, так і до клопідогрелю у деяких пацієнтів існує резистентність і клінічних ефектів при їх прийому у таких випадках не досягають.

Інгібітори АльфаIIbБетаIII (глікопротеїни GPIIb/GPIIIa)

Ці препарати блокують фінальний загальний шлях агрегації тромбоцитів, тобто їх з'єднання між собою і з фібрином. Їх починають застосовувати при коронарній хворобі серця.

Серед інгібіторів глікопротеїнів GPIIb/GPIIIa) в Україні доступні, але все ще мало розповсюджені:

- ептифібатид (інтегрілін)
- тирофібан (аграстат, агграстат).

Моноклональні антитіла (абсиксимаб) і антагоністи малих молекул рецептора (тірофібан, епітіфібад) теж блокують АльфаIIbБетаIII, але ці препарати в Україні все ще не доступні.

Трансфузії ТКК при кровотечах на фоні прийому інгібіторів тромбоцитів

Трансфузії ТКК при кровотечах на фоні прийому інгібіторів P2Y12 та глікопротеїнів GPIIb/GPIIIa помірно- чи малоефективні, оскільки ці препарати мають тривалий період напіввиведення з плазми і блокують донорські тромбоцити так само, як і тромбоцити пацієнта. Разом з тим, при МК і безпосередній загрозі життю пацієнта, навпаки слід проводити повторні трансфузії тромбоцитів для зупинки кровотечі, не зважаючи на те, що таких трансфузій може знадобитися значно більше. Як ми вже зазначали вище, трансфузії ТКК при кровотечах на фоні прийому аспірину, навпаки, досить ефективні, бо аспірин має короткий період напіввиведення.

Інгібітори циклічної аденозинмонофосфатази (цАМФ, cAMP)

Діпірідамол і цилостазол блокують внутрішньоклітинний фермент цАМФ в результаті чого функція тромбоцитів може пригнічуватися (помірно). Ці препарати мають вазодилататорний ефект (їх основні покази до застосування) внаслідок блокади цАМФ в гладеньких м'язах судин.

МОНІТОРИНГ ТА ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ ЧИСЛА ТА ФУНКЦІЙ ТРОМБОЦИТІВ

Підтримка гематокриту, як метод збереження тромбоцитів

Ще у XX ст. було встановлено, що зі зниженням гематокриту менше 0,3 зміщення еритроцитами тромбоцитів до стінок судин суттєво знижується і тромбоцити втрачають здатність переміщуватися пристінково. В нормі, при достатній кількості еритроцитів в судині, їх негативний заряд спричиняє їх відштовхування від стінки судини і вони рухаються по її центру, а значно менші тромбоцити – пристінково. При зниженні гематокриту менше 0,3, негативного заряду еритроцитів вже недостатньо, щоб еритроцити відштовхувалися від стінки артеріоли і ротаційно (більше ламінарно, ніж турбулентно) переміщувалися по центральній осі судини. Рух еритроцитів стає турбулентним і в цьому потоці тромбоцити теж починають рухатися турбулентно, а не пристінково, як це відбувалося при гематокриті понад 0,3. Турбулентний рух тромбоцитів вже не дозволяє їм ефективно розпізнавати колаген, який з'являється внутрішньосудинно при ушкодженні ендотелію судин. При цьому суттєво знижується ефективність їх агрегації та формування первинного тромбоцитарного згустку. При турбулентному русі тромбоцитів разом з еритроцитами кров, що витікає з судин, містить значно більшу кількість тромбоцитів, ніж при їх пристінковому ламінарному русі. Тому, втрата і зниження

кількості тромбоцитів при зниженні гематокриту посилюються і це диктує необхідність підтримання гематокриту за рахунок своєчасного проведення трансфузій ЕКК.

Моніторинг числа та функції тромбоцитів

Моніторинг параметрів коагуляції та цілеспрямовану корекцію порушень коагуляції ми плануємо описати в наступній публікації, а в цій лише коротко окреслимо її основі напрямки, а також зупинимося на псевдотромбоцитопенії. Ключовими скринінговими аналізами, які характеризують тромбоцитарний гемостаз, є загальна кількість тромбоцитів, а також початок та кінець згортання. Більш розгорнута та детальна характеристика тромбоцитів включає: тромбоцити за Фоніо, тромбокрит (PCT), середній об'єм тромбоцита (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDWc), кількість крупних тромбоцитів (P-LCC), відсоток великих тромбоцитів (P-LCR). Тромбоеластографію можна вважати значно більш поглибленим варіантом дослідження та оцінки часу згортання. 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 коагуляції. Проте доказова база покращення результатів лікування на основі тромбоеластографічного контролю показників коагуляції все ще обмежена [8, 15].

Псевдотромбоцитопенія. Коли при малій кількості тромбоцитів (особливо при підрахунку на автоматичному аналізаторі) немає клінічних проявів кровотеч, то можна запідозрити таке явище, як псевдотромбоцитопенія. Про псевдотромбоцитопенію говорять, коли внаслідок агрегації декількох тромбоцитів у пробірці аналізатор крові підраховує такий конгломерат як один тромбоцит і видає хибний результат – значно занижені показники тромбоцитів. Як правило, це буває, коли тромбоцити набирають в пробірку з антикоагулянтом на основі EDTA, тому для порівняння кров на аналіз слід перебрати в пробірки з цитратом та гепарином. Якщо пацієнт ніколи раніше не страждав на тромбоцитопенію, найкращий спосіб перевірки – мазок периферичної крові з ручним підрахунком кількості тромбоцитів лікарем-лаборантом.

Передопераційна консультація гематолога

У разі клінічно-значимої тромбоцитопенії, перед проведенням інвазивних процедур обов'язково необхідно встановити етіологію тромбоцитопенії. Консультація гематолога (якщо дозволяє час) у багатьох випадках допомагає цілеспрямовано скоригувати тромбоцитарний гемостаз та попередити неконтрольовану кровотечу. Значна частка пацієнтів з тромбоцитопенією має спленомегалію. У найбільш тяжких випадках гематологи дозволяють оцінити покази та протипокази до проведення спленектомії, як методу лікування клінічно-значимої тромбоцитопенії.

Методи лікування тромбоцитопатії та тромбоцитопенії,

Досягти мінімально безпечного рівня кількості тромбоцитів можна декількома варіантами:

- трансфузія донорських тромбоцитів;
- застосування тромбопоетинів;
- застосування кортикостероїдів.

Покази до переливання ТКК

У більшості випадків покази до переливання ТКК слід розділити на невідкладні та планові. Якщо під час МК переливання ТКК завжди повинно бути невідкладним, і анестезіолог повинен прийняти рішення одразу після встановлення діагнозу МК, то при планових втручаннях ситуація зовсім інша і в більшості випадків рішення слід приймати сумісно з гематологом. Навіть при вираженій тромбоцитопенії за відсутності життєзагрозливої кровотечі для встановлення причини тромбоцитопенії необхідно проконсультуватися з лікарем гематологом. Від точного та своєчасного виявлення етіологічного фактора, який спричинив тромбоцитопенію залежить вибір оптимального препарату (в т.ч. варіанту тромбоцитів), його дози, а відповідно й клінічної ефективності.

Слід пам'ятати, що трансфузія ТКК у пацієнтів з імунними тромбоцитопеніями може призвести до зворотного ефекту – можуть бути зруйнованими не тільки донорські тромбоцити, але й останні власні тромбоцити реципієнта. У таких ситуаціях, гематологи нерідко спершу пацієнтам призначають імуносупресори, а вже в подальшому – ТКК. Подібна ситуація і з вродженими генетичними дефектами тромбоцитів, де профілактична трансфузія ТКК не рекомендована, оскільки може навіть посилювати кровотечу [16].

Хоча деякі керівництва і вказують порогові значення тромбоцитів, як тригер для початку трансфузії, проте дані про ефективність застосування цих певних порогових значень для періопераційної трансфузії тромбоцитів дуже обмежені. Навпаки є декілька досліджень, які вказують на неефективність пошуку порогу трансфузій за числом тромбоцитів. Так, наприклад, в керівництві з лікування печінкової недостатності вказується цільовий рівень тромбоцитів > 60 × 109/л, але дослідження не завжди це підтверджують [17]. Так, при цирозі та карциномі печінки навіть число тромбоцитів < 50 × 109/л було поганим тригером чи предиктором ефективності періопераційної гемотрансфузії [18, 19].

Не зважаючи на наведені нижче обмеження щодо визначення рекомендацій по профілактичному переливанню тромбоцитів перед інвазивними процедурами, ми все ж таки наводимо покази, надані Британським комітетом по стандартам у гематології (2017 р.) [20]:

- встановлення ЦВК – тромбоцити < 20×109 /л;
- люмбальна пункція < 40 × 109 /л;
- хірургічні втручання або через шкірні біопсії печінки < 50 × 109 /л;
- встановлення або видалення епідурального катетера < 80 × 109 /л;
- нейрохірургія та офтальмохірургія < 100 × 109 /л.

Покази до застосування ТКК при дефіциті факторів згортання не завжди можуть бути чіткими та однозначними, і основним узагальненим показом є наявність клінічно значимої коагулопатії, яка посилює кровотечу. Серед узагальнених показів до переливання, які слід враховувати індивідуально у кожного пацієнта, найчастіше зазначають:

- в рамках проведення протоколу масивної трансфузії при МК;
- необхідність проведення ургентного оперативного втручання при клінічно значимій тромбоцитопенії;
- заміщення дефіциту при клінічно значимій тромбоцитопенії, що проявляється спонтанними кровотечами;
- лікування кровотечі, що продовжується при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі (ТТП).

За відсутності загрозливої для життя кровотечі, досвідчені гематологи часто радять не призначати одночасно трансфузії СЗП і ТКК. Таке поєднання теж може призвести до поглиблення тромбоцитопенії. У таких ситуаціях зазвичай спершу варто переливати СЗП, а вже потім, через деякий час – тромбоцити.

Інші лікувальні засоби, що використовують поряд із тромбоцитами

Для тимчасового збільшення кількості тромбоцитів перед оперативним втручанням лікарі гематологи іноді призначають тромбопоетини (ельтромбопаг/револад та ін.). Ці препарати зазвичай ефективні у пацієнтів з імунними тромбоцитопеніями. Для отримання ефекту клінічно-значимого підвищення кількості тромбоцитів (зокрема перед інвазивною процедурою) їх слід приймати від 7 до 14 діб. Зазвичай тромбопоетини призначають для підвищення кількості тромбоцитів до рівня хоча б 50× 109 /л, а не до відновлення їх кількості до нормальних значень.

Застосування кортикостероїдних препаратів (дексаметазон, преднізолон) сприяє підвищенню кількості тромбоцитів. Але перед консультацією лікаря гематолога їх призначати не слід, оскільки кортикостероїди негативно впливають на результати подальших діагностичних досліджень і утруднюють інтерпретацію їх результатів. Так не інформативними можуть стати такі ключові дослідження, як стернальна пункція та трепанобіопсія. У такому разі ці дослідження слід відтермінувати мінімум на 1 тиждень після відміни цих препаратів.

Слід пам'ятати, що при клінічно-значимих тромбоцитопеніях коменсаторно може активуватись вторинний (коагуляційний або плазмовий) гемостаз. Така активація може бути наскільки надмірна і неконтрольована, що у хворих навіть при дуже вираженій тромбоцитопенії (< 10 х 109/л) іноді можуть виникати тромботичні та тромбоемболічні ускладнення, зокрема ТЕЛА.

У пацієнтів із вираженою тромбоцитопенією багато клініцистів емпірично застосовують етамзілат натрію 12,5 % р-н в дозі 2-4 мл х 3-4 р/д (10-20 мг/кг/д) в надії на його ефект стимуляції тромбоцитарного гемостазу. Цей препарат вже понад пів століття широко застосовується в світі, хоча доказова база його ефективності помірна і обмежується лише кількома показами, зокрема при дисфункціональних маткових кровотечах [21]. Хоча навіть за цими показами далеко не всі дослідження продемонстрували його ефективність [Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ. 1996 Sep 7;313(7057):579-82. doi: 10.1136/bmj.313.7057.579. PMID: 8806245; PMCID: PMC2352023.]. Механізм дії препарату теж не до кінця вивчений та зрозумілий. Основні надії покладають на його ефект в зменшенні утворення в ендотелії судин простацикліну або/та Р-селектин залежної активації адгезивних властивостей тромбоцитів. Хоча ефективність препарату не переконлива, багато з клініцистів аргументують його використання безпечністю та низькою вартістю. Безпечність в свою чергу аргументують низькою частотою повідомлень про серйозні побічні явища, хоча досліджень, які б напряму підтверджували цей факт, в авторитетних виданнях теж не опубліковано.

У деяких дослідженнях було перевірено вплив етамзилату на функції тромбоцитів та інтенсивність кровотеч при прийомі аспірину. В найбільш якісних з них та високоцитованих позитивних ефектів теж не було продемонстровано, зокрема при аспірин-індукованих кровотечах зі слизової оболонки шлунку [22]. За останні два десятиріччя кількість якісних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень ефективності етамзила-

ту суттєво знизилась, що свідчить про відсутність інтересу до препарату як у фармацевтичних компаній, так і у академічних дослідників. Кількість публікацій менш якісних досліджень чи оглядів стосовно цього препарату в рейтингових медичних виданнях також знизилась. Все це вказує на те, що доказова база щодо ефективності етамзилату у хворих з тромбоцитопеніями, тромбоцитопатіями чи просто МК не достатня, щоб рекомендувати рутинне застосування цього препарату, навіть зважаючи на його доступність та низьку вартість.

Тромбоцитопенії

Найчастіше тромбоцитопенію викликають цитостатики, гепарин та низькомолекулярні гепарини, рідше – нестероїдні протизапальні засоби, фуросемід, ванкоміцин, пеніцилін, ранитидин [23-25]. Хоча це виглядає і парадоксально, але при викликаній медикаментозно тромбоцитопенії на перших етапах ризик тромбозів нерідко підвищується [26]

Тромбоцитопатії та дефіцит Фактора фон Віллебранда (VWF)

Причинами їх є низка спадкових та набутих факторів. Деякі спадкові/генетичні дефекти можуть обумовлювати дисфункцію рецепторів тромбоцитів, порушення передачі сигналів або активації тромбоцитів. Серед спадкових дефектів клініцисти повинні передусім звертати увагу на хворобу Вілллебранда. У разі підозри на спадкові розлади функції тромбоцитів слід невідкладно запросити на консультацію гематолога. Серед супутніх захворювань (коморбідних станів), які викликають дисфункцію тромбоцитів, слід передусім виділити уремічний синдром, гіпопітуїтаризм (гіпофізарна недостатність) та хронічну печінкову недостатність (особливо при цирозі печінки). Крім того, дисфункцію тромбоцитів можуть викликати ряд медикаментів.

Фактор фон Віллебранда (VWF) – білок, який кодується геном VWF 12-ї хромосоми. Він здебільшого локалізований у позаклітинному матриксі (але міститься і в плазмі крові) і бере участь передусім у адгезії тромбоцитів та посилює згортання крові. При його дефіциті (хвороба Віллебранда) страждає адгезивна функція тромбоцитів, що проявляється гіпокоагуляцією та кровотечами. Надмірна кількість VWF відмічається при тромбоцитопенічній пурпурі. Лікування пацієнта як з хворобою Віллебранда, так і з тромбоцитопенічною пурпурою слід узгоджувати з гематологом. При хворобі Віллебранда найбільш ефективними є десмопресин та антифібринолітичні засоби (транексамова кислота) [27].

У хворих з уремічним синдромом для підвищення функціональної активності тромбоцитів можуть бути застосовані десмопресин (див. нижче) та препарати кон'югованих естрогенів [28, 29].

При гіпопітуїтаризмі порушується функція тромбоцитів, знижується активність фактора Фон-Віллебранда (vWF), який активує тромбоцити, фактору згортання VIII, а також підвищується активність фібринолізу. Десмопресин, що є синтетичним аналогом гормону задньої долі гіпофізу вазопресину (антидіуретичного гормону), зменшує вираженість вказаних порушень [30]. Десмопресин особливо ефективний на початкових етапах лікування дефіциту фактора vWF (хворобі Фон-Віллебранда), але при повторних дозах його ефективність знижується [31].

При печінковій недостатності число тромбоцитів часто не відображає ступінь порушень тромбоцитарного гемостазу, в той час як тромбоеластографія може бути більш інформативною [32]. При плануванні інвазивних процедур високого ризику на фоні цирозу печінки та тяжкої тромбоцитопенії в розвинених країнах іноді застосовують агоністи рецепторів тромбопоетину (аватромбопаг, лусутромбопаг) [33, 34]. Проте надзвичайно висока вартість цих препаратів обмежують їх застосування в Україні. Крім того слід зазначити, що частота розвитку коагулопатії та клінічно значимих кровотеч при печінковій недостатності порівняна з частотою розвитку в цих пацієнтів тромбоемболічних ускладнень [35].

Серед медикаментів, які викликають дисфункцію тромбоцитів, слід виділити інгібітори зворотного захоплення серотоніну (антидепресанти), особливо при їх комбінації з НПЗП [36]. Серед інфузійних розчинів, які найчастіше викликають порушення функції тромбоцитів, зазначають колоїди (особливо гідроксиетилкрохмаль).

ВИГОТОВЛЕННЯ, ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА ПЕРЕЛИВАННЯ ТКК

Способи виготовлення ТКК

На сьогодні в Україні, як і в розвинених країнах, виготовлення донорських тромбоцитів відбувається двома способами – аферезним та методом центрифугування (відновлені тромбоцити). При виготовлені тромбоцитів будь-яким способом (як при виготовлені інших компонентів крові) кров донора скринують на наявність антигенів найбільш поширених вірусів, що передаються трансфузійним шляхом (передусім антигенів гепатиту В, С і ВІЛ). На сьогодні найбільш розповсюдженим методом є імунохемілюмінесцентний аналіз (ІХЛА), який дозволяє визначити 8 антигенів вірусів всіх генотипів. Іншим популярним методом донедавна був імуноферментний аналіз (ІФА), який міг іноді давати хибнонегативні результати.

Аферезні тромбоцити – це концентрована суспензія тромбоцитів у терапевтично ефективній формі і дозі, отримані методом аферезу від одного донора за допомогою складного та дороговартісного апарату. До вени донора, з якого забирають кров, підключається стерильна одноразова система, через яку кров поступає до апарату, який з неї забирає лише тромбоцити, а інші компоненти крові повертає в іншу вену. Вартість набору для автоматичного аферезного збору концентрованих тромбоцитів складає від 200 у.о. (з сайту https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2020-02-20-000306-c). Переваги аферезних тромбоцитів полягають у тому, що вони більш очищені від інших компонентів крові (передусім лейкоцитів та еритроцитів), а тому несуть в собі менше імунологічне навантаження. Лейкоредукція під час аферезу, як правило, ефективніша, ніж під час виготовлення відновлених тромбоцитів, але для повної лейкоредукції додатково застосовують лейкоцитарні фільтри. Після фільтрації препарат називається «Тромбоцити, аферез, збіднені на лейкоцити». Як правило, в назві комерційного препарату вказують також назву апарату для аферезу, тому, що різні системи відрізняються за технологічними аспектами проведення цього процесу, а також за вартістю наборів. Іншою опцією в процесі приготування аферезних тромбоцитів є інактивація вірусів, і це теж відображається в назві препарату: «Концентрат тромбоцитів аферезний вірусінактивований (Тріма) (комплект з двох доз)» (ІХЛА). Вірусінактивація здорожчує тромбоцити приблизно на третину.

У тромбоцитах, виготовлених аферезним методом, як правило, вказується кількість тромбоцитів. Доза аферезних тромбоцитів зазвичай не менше 200 × 109/л, що відповідає середній концентрації тромбоцитів в 1 л крові здорової людини. Середня терапевтична доза у дорослого складає 400 × 109 – еквівалент двом дозам аферезних тромбоцитів.

Виготовлення тромбоцитів тривалий і коштовний процес і значну частку від вартості складають саме набори для автоматичного збору концентрованих тромбоцитів. Безпосередня тривалість забору тромбоцитів у донора апаратом для аферезу триває не менше 2 год. Донорство тромбоцитів методом аферезу можна повторювати 1 раз на 2 тижні, тобто значно частіше за донорство цільної крові. Недоліком аферезних тромбоцитів є їх висока вартість (від 10 тис грн за пакет із двох доз). Не зважаючи на високу вартість, саме аферезні тромбоцити є препаратом вибору у гематологічних хворих з тромбоцитопенією.

Відновлені тромбоцити – це компонент донорської крові, який отримують методом диференційованого центрифугування зі стандартної дози цільної крові (450 мл). Технічно тромбоцити забирають або безпосередньо з центрифугованої цільної крові, або зі спершу відібраної збагаченої тромбоцитами плазми.

З однієї дози донорської крові отримують суспензію тромбоцитів, що містить в середньому 70 × 109 тромбоцитів (не менше 60 × 109/л), яка розчинена приблизно в 50 мл плазми. Кількість тромбоцитів, що виготовлені з попередньо забраної донорської крові, складно підрахувати, тому вона не вказується на пакетах. Для порівняння, при середньому вмісту тромбоцитів у здорової людини 200 × 109/л, в 450 мл крові міститься 90 × 109 тромбоцитів. Це свідчить по те, що в процесі центрифугування частина тромбоцитів втрачається. Це є одним із аргументів того, що переливання цільної крові може відновлювати тромбоцити ефективніше, ніж переливання отриманих з неї тромбоцитів. Кількість залишкових лейкоцитів в ТКК повинен складати менше 0,05 × 109/л. Тобто, при середніх значеннях лейкоцитів в крові 5 × 109/л – в ТКК їх рівень повинен бути в 100 разів меншим.

Під час приготування відновлених тромбоцитів обробка цільної крові дещо відрізняється від такої, коли готуються лише ЕКК та СЗП, зокрема, щодо терміну відстоювання. На першому етапі донорська кров зберігається при температурі +20 °С - +24 °С до 24 год. Після центрифугування тромбоцити спочатку осаджуються в тромболейкоцитарний шар разом з лейкоцитами. Потім тромболейкоцитарний шар відділяється, розбавляється плазмою і повторно центрифугується для отримання тромбоцитів.

Оскільки одна доза відновлених тромбоцитів містить їх кількість, що еквівалентна приблизно 300 мл цільної крові з показником тромбоцитів 200 × 109/л, то вона не може суттєво підвищити рівень тромбоцитів в крові при МК. Тому центри переливання крові часто готують об'єднані тромбоцити – коли зливають у один пакет тромбоцити від декількох донорів (від 2-х до 6-ти), які мають однакову групу крові по системі АВО. Чітко знати скільки пакетів відновлених тромбоцитів об'єднали в один важливо при проведенні гемостатичної ресусцитації у співвідношенні 1:1:1, щоб на кожні ЕКК і СЗП переливати 1 дозу відновлених тромбоцитів.

Загалом, можна було б стверджувати, що якщо б в процесі виготовлення ЕКК з них завжди забирали б і відновлювали ТКК, то проблема б з ТКК не була б такою гострою, якою вона є зараз. Оскільки строк зберігання тромбоцитів значно менший, ніж еритроцитів (ЕКК), і тим більше плазми (СЗП), то їх відділення від інших компонентів крові для більш швидкого використання можна було б вважати виправданим. З урахуванням нижчої вартості і вищої доступності відновлених тромбоцитів вони можуть бути препаратом вибору при проведенні протоколу масивної трансфузії. Оскільки в гострому періоді МК під час шоку вірогідність імуноло-

гічних реакцій не висока, тому траснсфузія відновлених тромбоцитів може бути цілком безпечною, навіть в порівнянні зі значно дорожчими аферезними тромбоцитами.

В Україні комерційно доступні декілька варіантів відновлених тромбоцитів:

- тромбоцити, відновлені;
- тромбоцити, відновлені, збіднені на лейкоцити;
- тромбоцити відновлені, об'єднані в одну дозу;
- тромбоцити відновлені, об'єднані в одну дозу, збіднені на лейкоцити.

Найбільш економічно вигідно застосовувати тромбоцити відновлені, об'єднані в одну дозу, а найефективніші та найбезпечніші – тромбоцити відновлені, об'єднані в одну дозу, збіднені на лейкоцити.

Зберігання ТКК

Строк зберігання тромбоцитів обмежений не тільки тривалістю життя самих тромбоцитів, але і можливістю їх бактеріальної контамінації з наступним розвитком бактеріємії у реципієнта.

Для протидії склеюванню тромбоцитів після їх виготовлення на весь час їх зберігання в банку крові і аж до моменту транспортування тромбоцити необхідно тримати на спеціальному приладі, який безперервно здійснює їх плавне коливання. Такі прилади називаються шейкерами. Тривалість життя тромбоцитів і їх функціональні характеристики залежать від температури, при якій вони зберігаються, а також від ефективності методів механічного коливання пакету з тромбоцитами. При кімнатній температурі 20-24°С безпечний строк зберігання тромбоцитів на шейкері (in-vitro), як правило, становить 4-5 діб. При цьому тривалість життя тромбоцитів в крові пацієнта (in-vivo) після трансфузії та їх функціональна ефективність цілком прийнятні. У разі зберігання тромбоцитів в холодильнику вірогідність бактеріальних ускладнень знижується, а тривалість безпечного зберігання їх підвищується до 7 діб. Разом з тим, зберігання тромбоцитів в холодильнику знижує їх функціональну активність і період напівжиття в організмі реципієнта, тому на сьогоднішній день така практика застосовується рідко.

Питання про оптимальне зберігання ТКК при кімнатній температурі (для поліпшення ефективності їх функції in-vivo) доцільно обговорювати в порівнянні зі зберіганням попередньо-заготовленої цільної крові (не теплої). Цей компонент крові готується заздалегідь в банку крові і для подовження його терміну придатності, як і звичайні ЕКК, зберігається в холодильнику. Відповідно до наведених вище положень, термін придатності тромбоцитів становить 7 діб. Хоча цей показник на перший погляд і виглядає нормальним і навіть кращим, ніж в ТКК, проте після кількаденного холодового зберігання активність тромбоцитів, що містяться в цільній крові, буде суттєво нижчою, ніж в ТКК. На противагу цьому, тепла цільна кров містить активність тромбоцитів, що вища, ніж в ТКК і, тим більше, в попередньо-заготовленій охолодженій цільній крові.

Транспортування ТКК

Для попередження злипання тромбоцитів під час транспортування з банку крові до місця їх використання, їх необхідно транспортувати при температурі 20-24°С і весь час продовжувати коливати. В розвинених країнах для цього використовують спеціальні транспортні шейкери, які в Україні все ще мало доступні, тому під час транспортування тромбоцитів їх плавне коливання, як правило, здійснює особа, яка їх транспортує. Для підтримання сталої температури тромбоцитів їх транспортування має здійснюватися у спеціальному термопакеті. Коливання тромбоцитів та підтримання їх сталої температури повинно безперервно здійснюватися з моменту їх виготовлення до моменту підключення крапельниці до венозної системи пацієнта.

Більшість клініцистів, які не мають вагомого досвіду переливання ТКК, можуть не знати особливості їх транспортування. Тому у кожному стаціонарі, який періодично лікує пацієнтів з МК, повинен бути відповідальний за трансфузії, який знає, де можна швидко отримати ТКК в достатній кількості, і як їх безпечно транспортувати.

Маркування на пакетах ТКК

Оскільки багато клініцистів на сьогодні все ще не мають вагомого досвіду переливання ТКК і не завжди знають на яку інформацію слід сконцентрувати увагу при отримані пакету ТКК, ми наводимо інформацію, яка повинна бути відображена на етикетці ТКК:

- назва виробника;
- ідентифікаційний номер донації;
- назва компонента;
- група крові за системою АВО;
- резус-належність;
- об'єм компонента;
- кількість тромбоцитів (для аферезних ТКК);
- дата і час донації;
- дата та час закінчення терміну придатності;
- назва антикоагулянту;
- температура зберігання.

Практичні аспекти переливання ТКК

Перед переливанням тромбоцитів необхідно переконатися в сумісності пари донор–реципієнт за системою АВО. Для цього ретельно перевіряють маркування контейнера (див. вище) та його герметичність, а також групу крові реципієнта. Для попередження злипання тромбоцитів під час

їх внутрішньовенної трансфузії їх переливають у досить високому темпі – 40-60 крапель на хв. Біологічну пробу під час трансфузії тромбоцитів не проводять. Для попередження попадання до реципієнта донорських лейкоцитів та еритроцитів, трансфузії відновлених тромбоцитів бажано використовувати зі спеціальними тромбоцитарними мікрофільтрами діаметром пор 20-40 мкм. Але їх висока вартість суттєво обмежує їх доступність в Україні. Крім того, процес фільтрації, як правило, здійснюють під час виготовлення тромбоцитів. Тому, для трансфузії тромбоцитів найчастіше використовують звичайні крапельниці для препаратів крові («кров'яні» крапельниці) з діаметром пор 170-200 мкм, що, зазвичай, позначені червоною міткою.

Для запобігання можливих реакцій з донорською плазмою, при планових трансфузіях тромбоцитів їх намагаються розмежовувати по часу з трансфузією СЗП. Таку практику застосовують досвідчені гематологи та інші лікарі, що лікують пацієнтів із тромбоцитопеніями на регулярній основі, доказова база цих рекомендацій обмежена.

При МК, коли тромбоцити переливають за протоколом масивної трансфузії при тяжкому шоці, обмежень щодо переливання тромбоцитів паралельно з іншими компонентами крові значно менше. Разом з тим, змішувати тромбоцити з іншими компонентами крові в резервуар для переливання апаратів для швидкої трансфузії (типу Belmont) не рекомендують, оскільки ролерні насоси можуть їх ушкоджувати. У таких випадках в апарат для швидкої трансфузії заряджають лише ЕКК та СЗП, тоді як тромбоцити (ТКК та КТ), а також цільну кров, що містить тромбоцити, переливають окремо.

Побічні реакції та ускладнення трансфузії ТКК

Під час та після переливання тромбоцитів (передусім відновлених) можуть виникати негемолітичні побічні реакції, подібні до тих, що відбуваються під час переливання СЗП та ЕКК, серед яких найбільш вагомими є:

- інфекційні ускладнення (передусім бактеріальні та вірусні);
- алоімунізація до антигенів системи HLA;
- фебрильні реакції;
- уртикарні реакції (петехії не зникають під час натискання на них);
- анафілактичні реакції;
- реакція на бактеріальне забруднення;
- легеневі ускладнення.

Серед ускладнень після переливання тромбоцитів найбільш вагомими вважають інфекційні (передусім бактеріальні). Оскільки ТКК не містять лейкоцитів, до того ж декілька діб (до 5) перебувають при кімнатній температурі, то у разі їх контамінації в них може відбуватися розмноження бактерій. Простих методів визначення бактеріальної забрудненості тромбоцитів, а тим більше знезараження від бактеріальних збудників, не існує. Розмноження вірусів в ТКК маловірогідне, тому вірусні ризики полягають передусім у попередній контамінації ТКК. Методи, які використовують для вірусного знезараження продуктів крові (плазми та її компонентів) дорогі, а крім того, вони можуть ушкоджувати чи навіть частково руйнувати тромбоцити, тому ці методи використовують обмежено.

Інфекційна безпека при використанні ТКК передусім залежить від ефективності інфекційного скринінгу донорів, а також дотримання стандартів асептики під час забору крові. Якщо цей процес дотримується за сучасними стандартами, то вірогідність передачі вірусних агентів (ВІЛ, гепатитів, сифілісу) незначна або мінімальна. Разом з тим, не виключена передача інших інфекцій, тестування донорів на які за допомогою стандартних тестів не проводилось, або які не були розпізнані.

Результати клінічних досліджень ефективності трансфузії ТКК при травмі

У найбільш відомому рандомізованому дослідженні PROPPR продемонстровано, що підвищене співвідношення тромбоцитарної маси до еритроцитарної маси при проведенні трансфузій асоціюється з підвищенням 24 год і 30 денного виживання пацієнтів, які потребують масивних трансфузій [37, 38]. В іншому дослідженні встановлено, що раннє використання ТКК в ході масивної трансфузії (протягом перших 4 год з моменту травми) теж супроводжується підвищенням 30 денного виживання пацієнтів і зменшенням частоти розвитку поліорганної недостатності [39]. Щоправда в цьому дослідженні у тих, хто вижили, спостерігалась вища частота розвитку інфекційних ускладнень, зокрема вентилятор-асоційованої пневмонії та ранової інфекції. Ще одне нещодавно опубліковане дослідження підтвердило поліпшення 24 годинного виживання при трансфузії ТКК упродовж перших 6 год як у пацієнтів із МК, так і з ТК, які не досягали за інтенсивністю рівня МК [40]. Ці 3 дослідження дали змогу в Європейському керівництві з лікування травматичних кровотеч сформулювати рекомендацію щодо доцільності використання високого співвідношення ТКК до ЕКК [41]. Ця рекомендація отримала рівень доказовості 2B. Крім того, керівництва вже чітко рекомендують притримуватися співвідношення ТКК до СЗП до ЕКК як 1:1:1, або, принаймні, не менше, ніж 1:1:2 [Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. Am J Emerg Med. 2020;38(12):2661–6.].

В керівництві затвердились також рекомендації призначати ТКК для підтримки числа тромбоцитів понад 50 × 109 /л при тяжкій травмі та > 100 × 109 /л при ЧМТ [41, 42]. Разом з тим, доказова база

порогу трансфузій ТКК залишається не високою, тому поріг і час призначення тромбоцитів все ще остаточно не визначені.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСФУЗІЇ ТКК ПРИ ОКРЕМИХ НОЗОЛОГІЯХ

Якісно проведені дослідження, які б дозволяли визначити оптимальний рівень тромбоцитів, чи інші характеристики тромбоцитарного гемостазу, які б могли дати науково-обґрунтовані покази до трансфузії ТКК, все ще відсутні. Це пов'язано з тим, що підібрати однорідні групи пацієнтів з окремими нозологіями вкрай складно. Тому ми обмежимося лише тими, які вказують на обмежену ефективність трансфузії ТКК при кровотечах, що виникають при акушерській та нейрохірургічній патології.

При акушерських кровотечах підходи до трансфузії тромбоцитів можуть дещо відрізнятися від тих, що застосовують при хірургічних та травматичних МК. За умови вчасної трансфузії ЕКК та підтримання гематокриту на достатньому рівні, тромбоцити знижуються до клінічно-значимого рівня лише при крововтраті, що перевищує половину ОЦК, а критичного рівня – при крововтраті цілого ОЦК [43-45]. Європейське керівництво 2022 р. вказує на можливість консервативного підходу до переливання тромбоцитів (за умови вчасної трансфузії ЕКК та СЗП) лише при крововтраті, що перевищує 5 л [8, 45]. Раннє переливання тромбоцитів не завжди асоціюється з покращенням результатів лікування [44].

При внутрішньочерепних кровотечах, що виникають на фоні прийому антитромбоцитарних препаратів, трансфузія ТКК супроводжувалась тенденцією до погіршення результатів лікування [46]. В той же час, лікування таких пацієнтів десмопресином супроводжувалось покращенням результатів лікування [47].

Таким чином, хоча досліджень, які б давали науково-обґрунтовані тригерні пороги для трансфузії ТКК при нетравматичних кровотечах і небагато, Європейське керівництво з періопераційного менеджменту кровотеч 2022 р. пропонує більш рестриктивний підхід щодо призначення ТКК, ніж керівництва при травмі [8].

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РАННЬОГО ВИКОРИСТАННЯ ТКК ТА ЦІЛЬНОЇ КРОВІ ПРИ ТРАВМАТИЧНИХ МК

Таке обґрунтування стосується переважно загрозливих для життя травматичних МК і менше стосується хірургічних МК. Воно полягає в обмеженні запасів факторів згортання та тромбоцитів в організмі та нездатності організму самостійно забезпечувати надійних гемостаз при МК. При хірургічних кровотечах навіть за низького рівня тромбоцитів, кровотечу, як правило, вдається спинити без трансфузії ТКК. Якщо ж при загрозливій для життя травматичній кровотечі не доступні ТКК для їх застосування разом із ЕКК та СЗП у збалансованому співвідношенні, яке нагадує цільну кров, то час зупинки кровотечі не прогнозований. Саме у таких випадках слід розглянути можливість переливання цільної крові. Переливання теплої цільної крові ефективніше лікує коагулопатію споживання, ніж попередньо заготовленої охолодженою цільної крові, тому саме цей метод є одним із варіантів лікування, що рятує життя за відсутності можливості провести трансфузію достатньої кількості ТКК у випадках загрозливої для життя кровотечі на фоні тромбоцитопенії чи тромбоцитопатії. Слід зазначити, що лише нещодавно відсутність можливості вчасно переливати тромбоцити почали вважати показом до трансфузії цільної крові, тому ця практика все ще не стала рутинною. Її ефективність все ще повинна бути перевірена як в клінічних дослідженнях, так і згодом в широкому практичному застосуванні.

ВИСНОВКИ

1. На сьогодні тромбоцити все ще малодоступні для лікування МК в більшості лікувальних закладів України, і для підвищення ефективності лікування МК необхідно налагодити значно більше постачання ТКК до відділень невідкладної допомоги та операційних. Але з урахуванням високої вартості ТКК, їх використання повинно бути бережливим та чітко обґрунтованим.
2. При виникненні МК питання про початок трансфузії ТКК в об'ємі, що забезпечує їх співвідношення 1:1:1 до ЕКК та СЗП повинні бути вирішеними якнайшвидше. У разі виникнення загрозливої для життя кровотечі і відсутності можливості провести трансфузію ТКК у такому співвідношенні слід розглянути можливість проведення трансфузії свіжої цільної крові.
3. Короткий термін придатності ТКК обумовлює ризики того, що суттєва частка цих препаратів буде протермінована та утилізована. Шанобливе ставлення до донорів крові повинно спонукати клініцистів до ефективного застосування препаратів крові.
4. При МК та кровотечі, що продовжується, тромбоцити слід переливати з урахуванням сумісності за системою АВО без урахування сумісності за резус-фактором. Значення резус-фактора для тромбоцитів, що можуть бути контаміновані Rh+ еритроцитами, повинно враховуватися при планових трансфузіях тромбоцитів у жінок репродуктивного віку.

5. При наявності у пацієнта тромбоцитопенії та тромбоцитопатії, які несуть в собі ризики МК, питання про етіологію цих порушень, їх цілеспрямоване лікування і покази до трансфузії ТКК повинні вирішуватись разом з гематологом.

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: 27.05.2024
Після доопрацювання / Revised: 03.06.2024
Прийнято до друку / Accepted: 06.06.2024
Опубліковано онлайн /Published online: 30.06.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Нехлопочин О.С., Пилипенко М.М., Дубров С.О. Ушкодження магістральних судин при поперековій дискектомії: 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*
2. *Пилипенко М.М., Дубров С.О. Трансфузійна та інфузійна 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 3. Пилипенко М.М., Дубров С.О. Трансфузійна та інфузійна 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*
4. *Пилипенко М.М, Дубров С.О. Трансфузійна та інфузійна терапія при масивній крововтраті. Частина 3. Фізіологічні передумови та обмеження при використанні плазми та кріопреципітату для гемостатичної ресусцитації. Pain, anaesthesia & intensive care, 2024 1(106), 39–58. https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(106).2024.300623*
5. *Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, et al. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. Thromb Haemost. 1999;81(3):400–6.*
6. *Martinez S. What Is a Normal Platelet Count? OneBlood, 24.08.2023 https://www.oneblood.org/blog/what-is-a-normal-platelet-count.html*
7. *Haley KM, Loren CP, Phillips KG, et al. Characterization of Single Platelet Mass, Volume, and Density in Response to Agonist Stimulation, Blood, 2011 118(21): 5261, https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.5261.5261.*
8. *Kietaibl 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;40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.*
9. *Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014ESC/ESA Guidelines on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the EuropeanSociety of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur J Anaesthesiol 2014; 31:517–573.*
10. *Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al., POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 2014; 370:1494–1503.*
11. *Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2000 Oct;40(10):1109-20. PMID: 11028250.*
12. *Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. Ann Intern Med. 2005 Apr 5;142(7):506-9. doi: 10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00009. PMID: 15809462.*
13. *Godier A, Albaladejo P, The French Working Group On Perioperative Haemostasis Gihp Group. Management of bleeding events associated with antiplatelet therapy: evidence, uncertainties and pitfalls. J Clin Med 2020; 9:2318.*
14. *Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. N Engl J Med 2015; 372:196–197.*
15. *Barton CA, Oetken HJ, Roberti GJ, et al. Thromboelastography with platelet mapping: limited predictive ability in detecting preinjury antiplatelet agent use. J Trauma Acute Care Surg. 2021;91(5):803–8.*
16. *Orsini S, Noris P, Bury L, et al., European Hematology Association – Scientific Working Group (EHA-SWG) on thrombocytopenias and platelet function disorders. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. Haematologica 2017; 102:1192–1203.*
17. *Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al., European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017; 66:1047–1081.*
18. *Podda GM, Ronca V, Santambrogio R, et al. The association between platelet count and perioperative bleeding complication in a cohort of cirrhotic patients undergoing surgical excision of hepatocellular carcinoma. Blood Transfus 2020; 18 (Suppl 4):S427. 151*
19. *Ronca V, Podda G, Santambrogio R, et al. The association between platelet count and perioperative bleeding complication in a cohort of cirrhotic patients undergoing surgical excision of hepatocellular carcinoma. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4 (Suppl 1):41.*
20. *Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017 Feb;176(3):365-394. doi: 10.1111/bjh.14423. Epub 2016 Dec 23. Erratum in: Br J Haematol. 2017 Apr;177(1):157. doi: 10.1111/bjh.14675. PMID: 28009056.*
21. *Garay RP, Chiavaroli C, Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent. Am J Ther. 2006 May-Jun;13(3):236-47. doi: 10.1097/01.mjt.0000158336.62740.54. PMID: 16772766.*
22. *Daneshmend TK, Stein AG, Bhaskar NK, Hawkey CJ. Failure of ethamsylate to reduce aspirin-induced gastric mucosal bleeding in humans. Br J Clin Pharmacol. 1989 Jul;28(1):109-12. doi: 10.1111/j.1365-2125.1989.tb03512.x. PMID: 2789070; PMCID: PMC1379977.*
23. *Rondina MT, Walker A, Pendleton RC. Drug-induced thrombocytopenia for the hospitalist physician with a focus on heparin-induced thrombocytopenia. Hosp Pract (1995). 2010 Apr;38(2):19-28. PMID: 20469610; PMCID: PMC3682781.*
24. *Barnecet Pérez A, Niehues CA, Hicks CM, et al. Drug-Induced Thrombocytopenia: A Case Involving Vancomycin. Cureus. 2023 Jul 14;15(7):e41874. doi: 10.7759/cureus.41874. PMID: 37581131; PMCID: PMC10423590.*
25. *Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2007 Aug;21(4):685-96, vi. doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.005. PMID: 17666285; PMCID: PMC1993236.*
26. *Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. Semin Thromb Hemost. 2020 Apr;46(3):264-274. doi: 10.1055/s-0039-1697930. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563127.*
27. *Brignardello-Petersen R, El Alayli A, Husainat N, et al. Surgical management of patients with von Willebrand disease: summary of 2 systematic reviews of the literature. Blood Adv 2022; 6:121–128.*
28. *Kim JH, Baek CH, Min JY, et al. Desmopressin improves platelet function in uremic patients taking antiplatelet agents who require emergent invasive procedures. Ann Hematol 2015; 94:1457–1461.*
29. *Gonzalez J, Bryant S, Hermes-DeSantis ER. Transdermal estradiol for the management of refractory uremic bleeding. Am J Health Syst Pharm 2018; 75:e177–e183.*
30. *Kyriakakis N, Lynch J, Ajjan R, et al. The effects of pituitary and thyroid disorders on haemostasis: potential clinical implications. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 84:473–484.*
31. *Atiq F, Schu¨ tte LM, Looijen AEM, et al. von Willebrand factor and factor VIII levels after desmopressin are associated with bleeding phenotype in type 1 VWD. Blood Adv 2019; 3:4147–4154.*
32. *Zanetto A, Rinder HM, Senzolo M, et al. Reduced clot stability by thromboelastography as a potential indicator of procedure-related bleeding in decompensated cirrhosis. Hepatol Commun 2021; 5:272–282.*
33. *Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. Gastroenterology 2018; 155:705–718.*
34. *Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, et al. Lusutrombopag reduces need for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17:1192–1200.*
35. *Driever EG, Stravitz RT, Zhang J, et al. VWF/ADAMTS13 imbalance, but not global coagulation or fibrinolysis, is associated with outcome and bleeding in acute liver failure. Hepatology 2021; 73:1882–1891.*

36. *Shepherd SJ, Fiandeiro C, Sanders RD. Selective serotonin reuptake inhibitors: depressing perioperative outcomes? Br J Anaesth 2015; 115:5–7.*
37. *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.*
38. *Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al. Platelet transfusions improve haemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomised PROPPR trial. Blood Adv. 2018;2(14):1696–704.*
39. *Peralta R, Vijay A, El-Menyar A, et al. Early high ratio platelet transfusion in trauma resuscitation and its outcomes. Int J Crit Illn Inj Sci. 2016;6(4):188–93.*
40. *Hamada SR, Garrigue D, Nougue H, et al. Impact of platelet transfusion on outcomes in trauma patients. Crit Care. 2022;26(1):49.*
41. *Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023 Mar 1;27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7. PMID: 36859355; PMCID: PMC9977110.*
42. *Tauber H, Innerhofer N, von Langen D, et al. Dynamics of platelet counts in major trauma: the impact of haemostatic resuscitation and effects of platelet transfusion-a sub-study of the randomised controlled RETIC trial. J Clin Med. 2020;9(8):2420.*
43. *Karlsson O, Henriksson BA, Jeppsson A, et al. Coagulopathies early in postpartum haemorrhage; thromboelastography and haemostatic laboratory analyses. Thromb Res 2013; 131:S94.*
44. *Jones RM, de Lloyd L, Kealaher EJ, et al., collaborators. Platelet count and transfusion requirements during moderate or severe postpartum haemorrhage. Anaesthesia 2016; 71:648–656.*
45. *Jones R, Hamlyn V, Collis RE, et al. Platelets in postpartum haemorrhage: who needs them? Int J Obstet Anesth 2015; 24:S10.*
46. *Arnone GD, Kumar P, Wonais MC, et al. Impact of platelet transfusion on intracerebral hemorrhage in patients on antiplatelet therapy-an analysis based on intracerebral hemorrhage score. World Neurosurg 2018; 111: e895–e904.*
47. *Feldman EA, Meola G, Miller CD, et al. Retrospective assessment of desmopressin effectiveness and safety in patients with antiplateletassociated intracranial hemorrhage. Crit Care Med 2020; 47:1759–765.*

M. Pylypenko, L.Baronska, S. Dubrov

TRANSFUSION AND INFUSION THERAPY FOR MASSIVE BLOOD LOSS.

PART 4. PHYSIOLOGICAL PREREQUISITES AND LIMITATIONS OF PLATELETS TRANSFUSION FOR HAEMOSTATIC RESUSCITATION.

ABSTRACT

Platelets are the main component of primary haemostasis and participate in secondary, coagulation haemostasis. When bleeding from small vessels, primary (platelet) hemostasis can ensure the thrombus's stability, which is sufficient to stop the bleeding. In case of damage to medium and large vessels, stopping bleeding begins with the activation of platelets, but also requires the activation of the coagulation cascade with the involvement of internal and external coagulation pathways. Blood coagulation factors involved in internal, external and general coagulation pathways not only circulate in the blood but are carried by platelets. In addition, actin and myosin contained in platelets, take an active part already in the final phase of thrombus formation – in clot retraction. Platelets also contain growth factors that stimulate the healing of damaged blood vessels.

For more than a decade, platelets have been an integral part of haemostatic resuscitation in cases of massive bleeding in trauma and wounds. The optimal ratio of platelets to red blood cells (RBC) and fresh frozen plasma (FFP) in trauma is 1:1:1, that is, to include a considerable number of platelets. With other variants of surgical massive bleeding, the optimal ratio may be different and the proportion of platelets to RBC, and the number of platelets is smaller.

Platelets, like clotting factors, are consumed during thrombus formation and are also passively lost with the outflowing blood. The rate of loss of platelets is sometimes not directly proportional to the amount of blood loss and also depends on the haematocrit. Although during a full-scale war, the frequency of the development of massive bleeding in Ukraine is the highest in the world, to date, the logistical problems with the availability of platelets, especially at the stage of initial resuscitation, are still not resolved. Therefore, in this article, we provide ways to solve the situation, depending on the available resources.

In civilian settings, the problem with platelets most often occurs because of intraoperative or traumatic bleeding in the background of taking antiplatelet agents, that is, inhibitors of platelet function. Taking antiplatelet agents can increase bleeding, and the physician needs to know how to restore lost platelet functions or how to replace these lost functions with platelet concentrate. In this publication, we will present the pathophysiological rationale for the importance of early recovery of the first phase of haemostasis - platelet aggregation by transfusion of platelet concentrate in case of traumatic massive bleeding. In addition, we present some methods that contribute to the preservation of platelets, as well as improving their functional activity.

Other factors that increase the risk of developing MC are thrombocytopenia and thrombocytopenia caused by hereditary and acquired factors. Although haematologists treat such patients and should be involved as consultants, in this article we will briefly outline the most common treatment methods prescribed by haematologists. The factors that lead to platelet deficiency in the blood vary, but life-threatening bleeding treatment by platelet concentrate transfusion can be a common solution in many situations. If it is not possible to transfuse a sufficient number of platelets concentrate during life-threatening bleeding in patients with thrombocytopenia and platelet dysfunction, it may be transfused a fresh whole-blood.

Keywords: massive bleeding, thrombocytopenia, platelet dysfunction, coagulopathy, haemostatic resuscitation, platelet components of blood, apheresis platelets, platelets derived from the whole blood, fresh whole blood.

Участь авторів в підготовці статті:
ПИЛИПЕНКО М.М. – збір та аналіз інформації, написання статті;
БАРОНСЬКА Л.В. – збір та аналіз інформації, написання статті;
ДУБРОВ С.О. – загальне керівництв