

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОСУПЕРНАТАНТНОЙ ПЛАЗМЫ

Криосупернатантная плазма (КСП) — это компонент донорской крови человека, приготовленный из плазмы путем удаления из нее криопреципитата.

В КСП по сравнению со свежемороженой плазмой и криопреципитатом значительно снижены концентрации факторов VIII, XII, Виллебранда, фибриногена, в ней отсутствуют мультимеры фактора Виллебранда.

Концентрации фактора V, антитромбина III, альбуминов и иммуноглобулинов, ADAMTS 13 такие же, как в свежемороженой плазме.

КСП может быть использована для восполнения острой массивной кровопотери у больных с наличием ингибитора фактора VIII, для проведения плазмообмена у больных тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Доза КСП у детей должна быть 10-15 мл/кг массы тела ребенка.

Методы, использованные для сбора/отбора доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;
- поиск публикаций в электронных базах данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE, публикаций, вошедших в Кокрановскую библиотеку, с использованием ключевых слов «криопреципитат», «КСП», «исследования», «рандомизированные», «рекомендации», а также на опыте участников.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 1).

Общая характеристика криосупернатантной плазмы

Криосупернатантная плазма (КСП) - это компонент донорской крови человека, приготовленный из свежемороженой плазмы (СЗП) удалением криопреципитата. В КСП по сравнению с СЗП и криопреципитатом значительно уменьшены концентрации фактора VIII (соответственно 0,20 против 1,14 и 12,7 ед/л), фибриногена (1,98 против 2,96 и 8,2 г/л), фактора Виллебранда (0,16 ед/л против 1,27 и 8,35 ед/л). По сравнению с СЗП в КСП снижена активность фактора XII (1,31 ед/л против 1,0 ед/л), отсутствуют мультимеры фактора Виллебранда, такие же концентрации фактора V (соответственно 0,99 и 0,97 ед/л) и антитромбина III (1,06 ед/л против 1,07 ед/л), альбуминов и иммуноглобулинов.

Концентрация ADAMTS 13 в КСП близка к таковой в СЗП, хотя и несколько снижена и может достигать 10—20 %. КСП не должна содержать клинически значимых нерегулярных антител.

Методы получения

Таблица 1. Классификация уровней доказательности и надежности рекомендаций

Качество научных доказательств: градация по уровням	
Ia	Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований
IIa	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации
IIb	Доказательства, полученные из полужэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (перспективные или ретроспективные когортные исследования «случай-контроль»)
III	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные

	исследования, описания случаев)
IV	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов
Степени надежности клинических рекомендаций: градация по категориям	
A	Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах
B	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах
C	Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте

КСП получают после отделения криопреципитата из СЗП. Для этого контейнер с СЗП, соединенный с другим контейнером (контейнерами) и/или первичным гемоконтейнером для крови, длительно размораживают в течение 8-10 часов при температуре от +2 до +6 °С либо размораживают с использованием технологии быстрого оттаивания. После оттаивания систему контейнеров повторно центрифугируют с силой ускорения 3000 g при температуре от +2 до +6 °С в течение 10 минут (режим и время центрифугирования могут меняться в соответствии с инструкцией по эксплуатации центрифуги), надосадочную (криосупернатантную) плазму переводится в отдельный сателлитный контейнер и замораживают. В качестве исходного материала может быть использована плазма, полученная методом афереза. Конечный компонент получают тем же методом.

Маркировка

Этикетка на контейнере содержит:

- название компонента;
- номер донации;
- номер донора;
- группа по системе АВ0;
- принадлежность по системе резус, указывая «Rh (D) — положительный», или «Rh (D) — отрицательный»;
- идентификация производителя (четкий текст или код);
- объем;
- была ли карантинизация или вирусная инаktivация;
- дата изготовления;
- температура хранения и срок годности;

Хранение и стабильность

Стабильность зависит от условий хранения, в том числе от температуры хранения. Оптимальная температура хранения -25 °С или менее.

Одна доза КСП несет в себе такой же риск передачи вирусной инфекции, как и одна доза плазмы. Рассматриваются возможность применения патоген-редуцированной КСП.

При изготовлении КСП из СЗП, обработанной амотасаленом и подвергнутой ультрафиолетовому облучению спектра А, в ней значимо не меняются такие параметры, как активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена, активность факторов свертывания VII, X, протеина S, но значимо уменьшалось содержание альфа-2 антиплазмина, антитромбина III и протеина С, хотя эти изменения и находились в пределах референсных значений. Таким образом, КСП, произведенная из СЗП, подвергнутой редукции патогенов с помощью амотасалена и ультрафиолетового облучения спектром А, сохраняет свои свойства. Имеются данные, что КСП, обработанная метиленовым синим, также сохраняет свою эффективность. В то же время во многих странах патогенредуцированная КСП не производится и недоступна.

Помимо исследований, необходимых при контроле качества СЗП, к КСП предъявляются следующие требования (табл. 2).

Таблица 2. Контроль качества

Параметр, который необходимо проверить	Требования качества (спецификация)	Частота проведения контроля	Кем осуществляется контроль
Объем	Отклонение от исходного объема не более 10 %	Все единицы	Отдел переработки

Транспортировка

Температура хранения должна поддерживаться и во время транспортировки. Лечебное учреждение, получающее КСП, должно удостовериться, что контейнеры оставались замороженными в течение всего времени транспортировки. Если КСП не будет использована немедленно, необходимо сразу же поместить контейнеры на хранение в условиях рекомендуемой температуры.

Переливание КСП

Размораживают КСП при помощи медицинского оборудования, предназначенного для подогревания компонентов крови при 30-37 °С. КСП может быть перелита через системы со стандартным фильтром для препаратов крови с размером пор не более 170-200 мкм. При переливании КСП выполняется биологическая проба - трансфузия первых 15 мл со скоростью 2 мл в минуту, без перерывов. КСП должна быть совместима по системе АВ0.

Меры предосторожности

КСП не следует применять пациентам с непереносимостью белков плазмы. Следует использовать плазму, совместимую по группе крови по системе АВ0. КСП следует использовать сразу же после размораживания из условий хранения и непосредственно перед использованием. Контейнер нельзя замораживать повторно. При повторном замораживании пластиковый контейнер может повредиться. До замораживания и после размораживания контейнер следует тщательно осмотреть на предмет протекания.

Побочные эффекты

- негемолитические трансфузионные реакции (главным образом озноб, лихорадка и крапивница);
- цитратная интоксикация (может развиваться при быстрой трансфузии больших объемов);
- передача вирусов (гепатит, ВИЧ и т. д.) возможна, несмотря на тщательность отбора доноров и проводимые исследования;
- сепсис как результат непреднамеренной бактериальной контаминации;
- связанное с трансфузией острое поражение легких;
- передача других патогенов, которые не исследуются или еще неизвестны.

Клиническое использование криосупернатантной плазмы в различных клинических ситуациях

Клиническое использование криосупернатантной плазмы при ингибиторной форме гемофилии А

У больных с наличием ингибитора фактора VIII при восполнении острой массивной кровопотери и/или синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания трансфузии СЗП могут способствовать увеличению выработки ингибитора фактора VIII. В этих условиях альтернативой может явиться переливание КСП, в которой уменьшено количество фактора VIII.

Клиническое использование криосупернатантной плазмы при тромботической тромбоцитопенической пурпуре

Теоретически КСП содержит меньше ультрабольших молекул фактора Виллебранда и поэтому может оказаться более эффективной, чем СЗП при лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). КСП одобрена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration) для лечения ТТП. Однако данные о ее эффективности при лечении ТТП противоречивы. Сообщается об успешном применении глюкокортикостероидов и КСП у 3 детей, страдавших ТТП и системной красной волчанкой. В ретроспективном исследовании показана большая выживаемость и более раннее восстановление количества тромбоцитов крови у больных ТТП, леченных КСП, по сравнению с лечеными СЗП, но при этом обращает на себя внимание очень низкая выживаемость в группе как леченных СЗП, равная 47 %, так и леченных КСП (72 %), что значительно ниже, чем по данным метаанализа (87 %). По данным Канадской аферезной группы (Canadian Apheresis Group — CAG), при лечении ТТП с помощью плазмообмена по сравнению с историческим контролем больные, которым замещение проводили КСП, по сравнению с больными, которым проводили замещение СЗП, быстрее достигали ответа по тромбоцитам (к 7-му дню доля ответивших была 75 % в группе КСП против 45 % в группе СЗП), у них была также выше месячная выживаемость

(83-95 % в группе КСП по сравнению с 76 % в группе СЗП). Этот опыт послужил основанием для частого использования при проведении плазмообменов у больных ТТП в Канаде. Однако имеются работы, в которых не выявлено преимуществ КСП по сравнению с СЗП при лечении ТТП. В проспективном исследовании 40 больных ТТП для проведения плазмообмена получали СЗП и 12 - КСП: ответ на лечение был достигнут у 29 из 40 (72,5 %) больных, получавших СЗП, и у 11 из 12 (91,6 %) получавших КСП, чаще достигалась и ремиссия при использовании КСП по сравнению с СЗП (83 % против 52,5 %), но все эти различия оказались статистически незначимыми. В другом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании сравнили КСП и СЗП для замещения при плазмообмене у больных ТТП и не нашли значимых различий в исходах: выживаемость составила соответственно 79 и 77 %, однако в группе КСП отмечена тенденция к более медленному возникновению ответа на лечение и большей вероятности рецидива. При сопоставлении эффективности комбинаций СЗП и КСП во время проведения плазмообмена у 27 больных ТТП в одной группе (11 больных) использовали преимущественно КСП (соотношение КСП /СЗП >1), в другой группе преимущественно СЗП (соотношение КСП/СЗП <1). Количество процедур плазмообмена и время до достижения полного ответа были меньше в группе преимущественного использования КСП, но не было различий в выживаемости между группами. В противоположность этим данным, в большом ретроспективном многоцентровом исследовании, в котором больные ТТП при проведении плазмообмена получали более 50 % КСП, выживаемость составила 83 % по сравнению с 91 % у тех, кто получал только СЗП. Больным, получавшим более 50 % объема КСП, потребовалось проведение в 1,5 раза больше процедур плазмообмена по сравнению с теми, кто лечился только СЗП.

В проспективном исследовании 14 больных ТТП, которым проводилось лечение плазмообменами, были разделены на 2 группы: 5 больных получали КСП и 9 больных - СЗП. Отмечена большая потребность в сеансах плазмообмена и в большем объеме в группе КСП, чем СЗП, кроме того в группе КСП были чаще обострения (отношение шансов 26,6; 95 % доверительный интервал 1,01-703,51; $p = 0,03$).

Таким образом, хотя крупные исследования и не проведены, имеющиеся данные не показали убедительных преимуществ КСП по сравнению с СЗП. Одним из возможных объяснений является тот факт, что какое-то количество ADAMTS 13 при изготовлении КСП из СЗП удаляется вместе с криопреципитатом. В результате активность ADAMTS 13 в КСП ниже, чем в СЗП, на 20 %. Этим можно объяснить более медленный ответ на лечение КСП, чем СЗП, а также примерно на 20 % более низкую активность ADAMTS 13 после первой процедуры афереза, выполненной с КСП по сравнению с СЗП.

Рекомендации

- КСП может быть использована для восполнения острой массивной кровопотери у больных с наличием ингибитора фактора VIII (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).
- КСП может использоваться для проведения плазмообмена у больных ТТП (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C).
- Доза КСП у детей должна быть 10–15 мл/кг массы тела ребенка (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C).

Главный внештатный специалист-
трансфузиолог МЗ РО



И.В. Ищенко

(По материалам журнала «Гематология и трансфузиология»)