РОЗДІЛ ІІ

КЕРІВНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО ПРИГОТУВАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

2.1 Показання до переливання еритроцитів

2.1.1 Фізіологія еритроцитів

Еритроцити – це клітини крові, що здійснюють в організмі надзвичайно важливу функцію – постачання кисню до кожної клітини. Вони переносять кисень від легень до клітин, а вуглекислий газ від клітин до легень. Це клітини які не мають клітинного ядра та цитоплазматичних клітинних органел і характеризуються обмеженим метаболізмом. До виконання еритроцитами цієї функції добре пристосовані їхня будова, розмір і форма. Еритроцити продукуються в червоному кістковому мозку. У кровоносній системі еритроцити живуть у середньому 120 днів, а потім руйнуються в селезінці й печінці. Кров постійно поповнюється новими еритроцитами, що утворюються в червоному кістковому мозку з особливих клітин, які називають стовбуровими. Ці клітини, на відміну від еритроцитів, мають ядро, яке під час дозрівання руйнується, а його місце заповнює білкова речовина гемоглобін (Hb). Гемоглобін складається з білка глобіну і ферумовмісної сполуки - гема. Саме атом Феруму у складі гемоглобіну здатний приєднувати і віддавати молекули кисню без зміни валентності. Сполука гемоглобіну з киснем має яскраво-червоний колір і називається оксигемоглобіном (HbO_2). Кров, насичена киснем, називається артеріальною. У капілярах тканин гемоглобін віддає кисень клітинам і частково приєднує вуглекислий газ. Така сполука має назву карбгемоглобін ($HbCO_2$), у вигляді якого переноситься до 25% CO_2. Решта CO_2 у вигляді карбонатних сполук розчиняється у плазмі крові. Таку кров називають венозною. Вона має темніший колір, ніж артеріальна. Сполуки гемоглобіну з киснем і гемоглобіну з вуглекислим газом є нестійкими і тому легко розпадаються на Hb і O_2 та Hb і CO_2. Еритроцит має форму вдавленого з двох боків диска. Така форма збільшує його поверхню і сприяє кращому проникненню в нього кисню.

Діаметр еритроцита становить близько 8 μм, отже, він більший, ніж діаметр капілярів. Однак завдяки здатності до тимчасової механічної зміни форми еритроцит може проходити крізь кровоносні судини навіть дуже малого діаметру.

Транспортування кисню на еритроцитах залежить, крім усього іншого, від концентрації гемоглобіну та його насиченості киснем, а також від серцевого викиду, екстракції кисню і проходження крові в органах. Тканини не мають системи накопичення крові, і їх функціонування відбувається завдяки безперервному транспортуванню кисню через кров. Транспортування кисню, що вдихається з повітря, до мітохондрій відбувається двома шляхами.

Основний об’єм транспортується через кров у вигляді поєднання кисню з гемоглобіном, а невеличка кількість кисню (< 2%) залишається розчиненою у плазмі. У тканинах кисень вивільнюється від гемоглобіну, а разом з ним вивільнюється та оксид азоту (NO), який за посередництвом білка аніонного обміну AE_1 також пов'язаний з гемоглобіном. Оксид азоту, залишаючи еритроцити, спричиняє розширення судин і зростання інтенсивності місцевого кровообігу. Залежність процентної насиченості гемоглобіну киснем від тиску цього газу зображують у формі кривої дисоціації кисень-гемоглобін. Крива дисоціації може пересуватися праворуч або ліворуч, що тягне за собою певні метаболічні наслідки. Пересування кривої дисоціації праворуч збільшує вивільнення кисню з гемоглобіну (зменшує спорідненість гемоглобіну з киснем) при даному тискові кисню. Зворотне явище – пересування кривої дисоціації кисень-гемоглобін ліворуч – ми спостерігаємо у легеневих капілярах, де кров, віддаючи CO_2, збільшує pH, а відтак спричиняє зростання спорідненості гемоглобіну з O_2. На спроможність віддачі та приєднання кисню до гемоглобіну впливає низка чинників. Пересування кривої дисоціації праворуч спричиняється до більш легкої віддачі кисню в тканинах за даних умов тиску цього газу. Серед чинників, що зумовлюють це явище, можна виділити такі: 1) ацидоз; 2) збільшення концентрації діоксиду вуглецю; 3) зростання температури; 4) збільшення концентрації 2,3-дифосфогліцеринової кислоти. У фізіологічних умовах два перші чинники зумовлюють віддачу гемоглобіном кисню у мікрокровообігу. Зростання температури тіла в результаті інфекції або тканинної травми, спричиняючись до зменшення спорідненості кисню з гемоглобіном, являє собою вияв адаптації до збільшеної потреби в кисні внаслідок хвороби. Зростання концентрації 2,3-дифосфогліцеринової кислоти є, у свою чергу, виявом адаптації організму до функціонування в умовах затяжного дефіциту кисню. Пересування кривої дисоціації кисень-гемоглобін ліворуч спостерігається у присутності гемоглобіну плода (Hbf), а також у випадку алкалозу. Це теж компенсаторний механізм, що спричиняє збільшення спорідненості гемоглобіну з киснем і сприяє захопленню гемоглобіном кисню за умов даного тиску цього газу.

2.1.2 Еритроцити: характеристика та очікуваний терапевтичний ефект

Еритроцити – це компонент крові, отриманий з однієї донації цільної крові об’ємом 450 мл ± 10% після вилучення з неї частини плазми; це і є 1 одиниця ЕМ. Показник гематокриту компонента становить 65–75% (0,65–0,75); кожна одиниця еритроцитів повинна містити мінімум 45 г гемоглобіну.

Еритроцити містять усі еритроцити, наявні в одній одиниці цільної крові. Інші компоненти, плазма, антикоагулянт або збагачувальний розчин, об’єм яких змінюється залежно від методу виготовлення компонента, не впливають на терапевтичний ефект еритроцитів. Об’єм компонента становить 280 мл ±

50 мл. Еритроцити отримують також автоматичним методом, із використанням клітинних сепараторів у процесі аферезу.

Переливання 1 одиниці еритроцитів дорослому хворому з нормальним ІМТ, без проявів кровотечі та симптомів, що вказували б на скорочення терміну життя еритроцитів, спричинить зростання концентрації гемоглобіну приблизно на 1 г/л, а показник гематокриту зростає на 3–4%.

Еритроцити містять клітини різного віку їх життя, тому середній термін життя перелитих свіжих еритроцитів визначають як 58 днів. Теоретично здорова доросла людина має виробляти близько 12 мл еритроцитів щодня, щоб підтримувати постійну концентрацію гемоглобіну на рівні 10 г/л. Якщо через хворобу, наприклад тяжку апластичну анемію, кістковий мозок не виробляє еритроцитів, показане переливання 1 одиниці еритроцитарної маси на тиждень, щоб забезпечити концентрацію гемоглобіну на рівні 10 г/л.

2.1.3 Різновиди еритроцитів

Застосовуючи різні методи виготовлення, можна отримати такі різновиди концентрату еритроцитів:

– **еритроцити, які позбавлені лейкоцитарно-тромбоцитарної плівки**. Це компонент крові, отриманий з 1 донації цільної крові об’ємом 450 мл ± 10%, з якої вилучено лейкоцитарно-тромбоцитарну плівку та більшу частину об’єму плазми. Гематокрит еритроцитарної маси становить 65–75% (0,65–0,75); кожна одиниця компонента містить мінімум 43 г гемоглобіну. Абсолютне число лейкоцитів у компоненті не перевищує 1,2 х 10^9 клітин на одиницю;

– **еритроцити в збагачувальному розчині**. Це компонент крові, отриманий з 1 донації цільної крові об’ємом 450 мл ± 10% після вилучення з неї більшої частини плазми та додавання відповідного об’єму збагачувального розчину. Показник гематокриту концентрату еритроцитів залежить від природи збагачувального розчину, методу виготовлення, а також від об’єму плазми, що залишається у компоненті; він становить близько 70% (0,70). Кожна одиниця компонента містить мінімум 45 г гемоглобіну. Одна одиниця концентрату еритроцитів містить усі еритроцити, наявні в одиниці крові, з якої він отриманий, а також певну кількість лейкоцитів і тромбоцитів, яка може бути різною;

– **еритроцити в збагачувальному розчині, які позбавлені лейкоцитарно-тромбоцитарної плівки.** Це еритроцити, отримані з 1 донації цільної крові об’ємом 450 мл ± 10%, з якої вилучено плазму та лейкоцитарно-тромбоцитарну плівку, а після цього до еритроцитів додано збагачувальний розчин. Показник гематокриту еритроцитарної маси залежить від природи збагачувального розчину, методу виготовлення, а також від об’єму плазми, що залишається у компоненті; він не повинен перевищувати 70% (0,70). Кожна одиниця компонента містить мінімум 45 г гемоглобіну. Абсолютне число лейкоцитів у компоненті не перевищує 1,2 х 10^9 клітин на одиницю;

– **промиті еритроцити.** Це компонент крові, отриманий з 1 донації цільної крові об'ємом 450 мл ± 10%, яку звільнено від плазми, піддано промиванню, а після цього завішено у 0,9% розчині NaCl. Промивання еритроцитів здійснюється для того, щоб усунути білки плазми. Під час процедури частково усуваються також лейкоцити і тромбоцити. Показник гематокриту компонента може бути достосований до клінічних потреб, а кожна одиниця таких еритроцитів містить мінімум 40 г гемоглобіну;

– **еритроцити, збіднені на лейкоцити.** Це компонент крові, отриманий шляхом вилучення більшості лейкоцитів з одиниці еритроцитів. Число лейкоцитів у цьому компоненті не може перевищувати 1 х 10^6 клітин в одній одиниці. Кожна одиниця таких еритроцитів містить мінімум 40 г гемоглобіну;

– **опромінені еритроцити**. Це одиниця еритроцитів, піддана іонізуючому випромінюванню дозою 25 Gy. Опромінені еритроцити можна переливати впродовж 28 днів від дати взяття;

– **заморожені еритроцити.** Це компонент крові, отриманий з 1 донації цільної крові об'ємом 450 мл ± 10%, до якого додано кріозахисну рідину і заморожено протягом 7 днів від узяття. Такі еритроцити зберігаються в температурі -60°С – -80°С. Перед клінічним використанням еритроцити розморожують, промивають і завішують у 0,9% розчині NaCl або іншому розчині (збагачувальний розчин, гідроксиетильований крохмаль). Такі еритроцити звільнені від білків плазми, гранулоцитів і тромбоцитів. Кожна одиниця підготованих до клінічного використання еритроцитів містить мінімум 36 г гемоглобіну;

– **еритроцити, отримані шляхом аферезу.** Цей компонент складається з еритроцитів, отриманих автоматичним методом, із використанням клітинного сепаратора у процесі аферезу від одного донора. Типова процедура аферезу дозволяє одержати 1 або 2 одиниці еритроцитів від одного донора. Кожна одиниця містить мінімум 40 г гемоглобіну.

2.1.4 Біохімічні та морфологічні зміни еритроцитів під час їхнього зберігання

Зберігання еритроцитів призводить до складних змін у них (що зумовлено природним зниженням концентрації різноманітних хімічних сполук, які беруть участь в обміні речовин) або навіть до перетворення їх на так звані кінцеві продукти. У міру того, як минає термін зберігання, спостерігається порушення рівноваги між вмістом клітини та зовнішнім середовищем; відбувається це внаслідок накопичення побічних продуктів, вивільнених під час обмінних процесів. З-поміж багатьох біохімічних змін, що відбуваються в еритроциті, до найважливіших належить безкисневий розпад глюкози, а також обмін електролітами між еритроцитом та плазмою. Внаслідок цих змін спостерігається зростання концентрації лактатів, значне вивільнення іонів калію та гемоглобіну в плазму, а також зниження концентрації S-нітрозогемоглобіну в еритроциті. Зберігання еритроцитів спричиняє також зниження у них концентрації 2,3-дифосфогліцеринової кислоти. Зниження

концентрації 2,3-дифосфогліцеринової кислоти тісно пов’язане з пересуванням кривої дисоціації гемоглобіну ліворуч, а це, у свою чергу, тягне за собою зростання спорідненості гемоглобіну з киснем.

Зміни, які пов’язані зі зберіганням еритроцитів, мають частково зворотний характер. Еритроцити, в яких стався розпад 2,3-дифосфогліцеринової кислоти під час зберігання протягом 48–72 годин, після переливання синтезують цю сполуку в організмі реципієнта. Як свідчить доступна література, неможливо однозначно визначити, який вплив після переливання на транспортування кисню і на стан самого хворого мають біохімічні зміни в еритроцитах, що відбулися під час зберігання еритроцитів. Результати клінічних досліджень, що стосуються перенесення кисню, а отже й забезпечення киснем тканин після переливання еритроцитів, які певний час зберігалися, є суперечливими. Ймовірно, деградація 2,3-дифосфогліцеринової кислоти не дуже суттєво впливає на вивільнення O_2. Аналізи хворих, що перебували у критичному стані після травм чи хірургічних втручань, продемонстрували зв'язок між часом зберігання перелитих еритроцитів та смертністю, захворюваністю, появою інфекцій, а також тривалістю шпиталізації. У свою чергу, результати останніх аналізів хворих після кардіохірургічних втручань свідчать, що переливання еритроцитів, які зберігалися довше ніж 14 днів, виявилося пов’язаним із частою появою ускладнень та гіршою статистикою виживання. Припускаємо, що це, найімовірніше, є результатом морфологічних змін еритроцитів, утворення мікроагрегатів, а також наявністю цитокінів.

Морфологічні зміни, що відбуваються в еритроцитах під час їхнього зберігання, проходять не так як в організмі. Різниця полягає в кількісній інтенсифікації цих змін. Зміни супроводжуються зменшенням числа самих еритроцитів, характерною їх деформацією, а також появою пойкілоцитозу та анізоцитозу. В еритроцитах, що зберігаються, посилюється гемоліз, однак зміни їхнього об’єму в процесі зберігання не відбувається. Після переливання концентрату еритроцитів пошкоджені еритроцити вилучаються з кровообігу, а ті, що й через 24 години залишаються у кровоносній системі, виявляють правильне функціонування і відзначаються нормальним терміном життя. У літературі немає достатніх даних, які б обґрунтовували клінічне використання еритроцитів виключно з коротким часом зберігання.

Таблиця. 2.1 Рекомендації щодо переливання свіжих еритроцитів

Рекомендації	Сила аргументу
З огляду на визначений правилами час зберігання еритроцитів та відсутність достовірних даних – недоцільно переливати хворим лише ті еритроцити, що зберігалися не довше ніж 5–7 днів	1 С
Еритроцити, що зберігалися менш ніж 5 днів, умовно повинні використовуватися у випадку дітей, народжених раніше від строку, та новонароджених взагалі	1 С

2.1.5 Відносні показання до переливання еритроцитів

Загальні рекомендації. Терапевтичною метою переливання еритроцитів є спроба відновити лише газотранспортну функцію крові. Ухвалюючи рішення про переливання еритроцитів із приводу анемії, слід враховувати не тільки показники картини красної крові, але і більш важливі чинники, такі як:

– причина, тривалість і ступінь тяжкості анемії;

– об'єм і швидкість втрати крові;

– запуск компенсаторних механізмів;

– наявність інших захворювань, які впливають на транспортування кисню (легенева недостатність, серцева недостатність, анемія серцевого м'яза, склеротичні зміни периферійних та мозкових судин);

– наявний клінічний стан хворого;

– симптоми, що можуть бути пов'язані з анемією (знепритомніння, ядуха, тахікардія, падіння тиску при набутті вертикального положення);

– стан внутрішньосудинного об'єму, оскільки у випадку гіповолемії неможливо достовірно визначити дефіцит еритроцитів, незважаючи на неодноразово зафіксовані високі показники гематокриту.

Крім того, приймаючи рішення про переливання, слід також оцінити результати клінічних аналізів, що стосуються кореляції між анемією, застосованими еритроцитами та клінічним перебігом хвороби. У випадку кожного хворого з гострою чи хронічною анемією лікар повинен виявити її причину і, по можливості, вдатися до лікування цієї причини. Якщо хворий не виявляє скарг і в нього не спостерігається жодних симптомів пов'язаних з анемією, то переливати йому еритроцити не слід, незалежно від зафіксованої в нього концентрації гемоглобіну. Однак, якщо такі скарги і симптоми мають місце, то можливість переливання еритроцитів розглянути варто, беручи при цьому до уваги індивідуальні особливості кожного хворого.

Основними відносними функціональними критеріями для трансфузії еритроцитів у дорослих є такі фізіологічні тригери:

- порушення свідомості;
- олігурія (діурез < 30 мл/год), або анурія;
- виражена тахікардія на фоні зниження АТ (орієнтовно ЧСС > 100–130 уд/хв);
- виражена гіпервентиляція (орієнтовно ЧД > 35 дих/хв на тлі виразних клінічних проявів участі у диханні допоміжних м'язів);
- зниження температури тіла;
- порушення коагуляційного статусу;
- ОЦК < 30%, Ht < 10–13%.

Крім того, трансфузію ерітроцитовмісних компонентів крові слід застосовувати лише у випадку, коли її користь перевищує ризик, пов'язаний із введенням, і при цьому відсутні будь-які альтернативні варіанти.

Слід пам'ятати, що результати лабораторних досліджень пацієнта не становлять єдиний вирішальний фактор для трансфузії.

Рішення про застосування еритроцитовмісних компонентів крові повинно грунтуватись тільки на клінічній оцінці стану пацієнта, підкріпленій обгрунтованими клінічними рекомендаціями.

Не всі пацієнти з анемією потребують введення еритроцитовмісних компонентів крові (не існує універсального трігеру для гемотрансфузії).

Перед трансфузією обов'язково належить обговорити ризики, переваги і альтернативи застосуванню еритроцитовмсіних компонентів крові з пацієнтом і отримати його згоду.

Причина, що стала підставою для обгрунтованого застосування компонентів крові повинна бути задокументована в історії хвороби пацієнта.

Своєчасне застосування допоміжних компонентів крові при масивних крововтратах покращує результати лікування.

Нездатність перевірити ідентичність пацієнта може виявитися смертельною.

Пацієнт в обов'язковому порядку підлягає контролю під час введення компоненту крові.

Обмежена практика переливання концентрату еритроцитів дозволяє уникати непотрібних переливань; при цьому обмеження не тягнуть за собою підвищення ризику смертності в більшості груп пацієнтів.

Переливання еритроцитів у випадку гострої крововтрати, зумовленої різними клінічними причинами. Як правило, у випадку гострої втрати крові абсолютна потреба в кисні може бути забезпечена шляхом запуску компенсаторних механізмів: збільшення серцевого викиду, збільшення екстракції кисню та редистрибуції (перерозподілу) кровопостачання на користь серця та ЦНС, при збереженні нормоволемії та концентрації гемоглобіну не нижче ніж 6 г/дл, а також при показникові гематокриту 18%. Клінічні симптоми, що можуть вказувати на гіпоксемію при збереженні нормоволемії, наступні:

1) Симптоми з боку серцево-судинної системи:
– тахікардія;
– падіння артеріального тиску;
– ядуха;
– олігурія;
– коронарний біль;
– порушення свідомості.

2) Зміни в ЕКГ, характерні для недостатнього кровопостачання:
– раптове підвищення або зниження сегмента ST;
– раптове порушення ритму;
– раптові місцеві порушення скорочувальної здатності міокарда.

3) Загальні показники кисневого дефіциту:
– падіння сатурації < 90%;
– занепокоєність;
– тахікардія;
– анурія;

– лактатний ацидоз;

– слабкість, неможливість триматися у вертикальному положенні.

У випадку гострої втрати крові та гіповолемічного шоку переливання еритроцитів рятує життя пацієнту. У такому разі показанням до застосування концентрату еритроцитів є гемодинамічні порушення та лікарське рішення має враховувати теперішню і майбутню втрату крові.

Хворі з нормально функціонуючою серцево-судинною системою зазвичай повністю компенсують зниження об'єму крові, при концентрації гемоглобіну 6 г/л та показникові гематокриту близько 20%.

Часткова компенсація відбувається при показниках гемоглобіну 5 г/дл та гематокриту 15%. При концентрації Hb < 6 г/дл критичне зменшення постачання кисню до окремих органів однозначно діагностувати неможливо, тож навіть у молодих і здорових людей можуть виявлятися зміни в ЕКГ, пригнічення когнітивних функцій та пам'яті, відчуття втоми та виснаженості. Ці зміни є зворотними у випадку збільшення концентрації гемоглобіну до > 7 г/л або тимчасової подачі кисню. Подача кисню у дихальну систему рекомендується як першочергова дія у разі гострої гіпоксемії, зумовленої зниженням концентрації гемоглобіну; саме до цього слід удатися, перш ніж розпочинати переливання еритроцитів. Спираючись на клінічні спостереження та беручи до уваги фактори ризику, показник гематокриту 15% та концентрацію гемоглобіну 5–4,5 г/дл слід визнати критичними показниками, які являють собою абсолютне показання до переливання еритроцитів.

Слід також пам'ятати, що у хворих із гіповолемією показник гематокриту може залишатися нормальним навіть при зменшенні об'єму циркулюючої крові. З цього випливає, що, ухвалюючи рішення про переливання, слід спиратися не лише на результат лабораторного морфологічного аналізу крові.

Щодо пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (особливо хронічною ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю та судинними порушеннями роботи мозку) в літературі нема достатніх даних, які б дозволяли однозначно визначити ступінь дефіциту крові, що вже вимагав би переливання. Незважаючи на цю неповноту знання, можна пристати на те, що у випадку хворих, у яких концентрація гемоглобіну становить 8–10 г/дл, гемодинамічно стабільних, але з серцево-судинним ризиком переливання еритроцитів не покращує рівня виживання і не зменшує захворюваності. Концентрація гемоглобіну 7–8 г/дл і показник гематокриту 21–24% добре переносяться такими хворими і не призводять до хронічного пошкодження клітин від дефіциту кисню. У свою чергу, зниження концентрації гемоглобіну до < 7 г/дл пов'язується зі зростанням захворюваності та смертності.

У дослідженнях гострої анемії не враховувався вплив анемії на якість життя, фізичну справність та тривалість життя хворих із серцево-судинними захворюваннями високого ризику. Однак можна припустити, що вища

концентрація гемоглобіну в цих хворих позитивно впливає на шанси їх виживання, функціонування та якість життя.

Таблиця 2.2

Рекомендації щодо переливання еритроцитів у випадку гострої анемії

Концентрація Hb	**Здатність до компенсації / фактори ризику**	**Висновки стосовно переливання**	**Сила аргументу**
≤ 6 г/дл (< 3,7 ммоль/л)	несправні компенсаторні механізми	переливати[1)]	1D
> 6–8 г/л (3,7–5,0 ммоль/л)	достатня компенсація, фактори ризику відсутні	не переливати	1D
	обмежена компенсація при наявних чинниках ризику (наприклад, ішемічна хвороба серця, скорочувальна серцева недостатність, мозково-судинна недостатність)	переливати	1D
	симптоми анемії, наприклад, тахікардія, гіпотензія, ознаки раптової анемії в ЕКГ, ацидоз	переливати	1D
> 8–10 г/дл (5,0–6,2 ммоль/л)	симптоми анемії, наприклад, тахікардія, гіпотензія, ознаки раптової анемії в ЕКГ, ацидоз	переливати	2C
> 10 г/дл (≥ 6,2 ммоль/л)	–	не переливати[2)]	1A

[1)] в окремих випадках знижена концентрація гемоглобіну може переноситися без потреби в переливанні, за умови нормального функціонування компенсаторних механізмів та відсутності факторів ризику

[2)] в окремих випадках може рекомендуватися переливання еритроцитів

Увага:
– сама лише концентрація гемоглобіну не є достатнім параметром оцінювання ступеня постачання кисню у тканини;
– у випадку гіповолемії показник гематокриту може не визначати реального дефіциту еритроцитів;
– індивідуальні для хворого фактори можуть являти собою показання, що відрізнятиметься від загальних рекомендацій.

У разі серйозної кровотечі та неконтрольованої крововтрати (наприклад, політравма або кровотеча із шлунково-кишкового тракту) доцільно буде у гострій фазі переливати, окрім еритроцитів, також плазму, тромбоцити та фактори згортання. Водночас переливання компонентів крові (еритроцитів, тромбоцитів та плазми) в пропорції 1:1:1 дає змогу втримати гематокрит на

рівні 29%, число тромбоцитів близько 88 х 10^9/л і активність факторів згортання на рівні близько 65% від нормальних показників.

Розрахункові показники, що об'єктивно характеризують стан пацієнта, та являються відправними точками у проведенні корекції. Очевидним фактом є те, що для адекватної оцінки крововтрати треба вміти правильно і об'єктивно розрахувати її об'єм. Обґрунтування необхідності застосування еритроцитовмісних компонентів крові на основі лише показників картини червоної крові пацієнта в умовах залізодефіцитної, гіпопластичної чи апластичної анемії хибне і небезпечне у разі проведення необґрунтованого застосування компонентів крові. Гостра крововтрата призводить до розвитку у пацієнта, перш за все, циркуляторної, а не гемічної гіпоксії. Тому, тяжкість стану пацієнта з гострою крововтратою зумовлена не стільки дефіцитом носія кисню, як дефіцитом об'єму циркулюючої крові (ОЦК).

Слід також зазначити, що розрахунковий об'єм крововтрати ніколи не відповідає розрахунковому дефіциту об'єму циркулюючої крові ($ОЦК_{деф.}$). Тому розрахунок $ОЦК_{деф.}$ – обов'язкова умова, для визначення об'єму інфузійних розчинів, що необхідно увести пацієнту для корекції крововтрати.

Крім того, тяжкість пацієнта також залежить від стану компенсаторних механізмів і функціонального резерву зацікавлених систем організму. Умови їх функціювання невід'ємно пов'язані із станом водного балансу. Уміння об'єктивно оцінити, адекватно і швидко скорегувати водний баланс – запорука патогенетичної ефективності лікування гострої крововтрати.

Наступний важливий показник лікування гострої крововтрати – колоїдно-осмотичний тиск крові, від якого залежить баланс водних секторів між судинами, тканинами і клітинами. Оцінка pH, PaO_2, $PaCO_2$, SpO_2 стану буферних систем крові є вкрай важливою для корекції проникності клітин, підвищення спорідненості між Hb і O_2, створення умов для дисоціації HbO_2 згідно ефекту Веріго-Бора.

У випадку, коли під час кровотечі проводилась інфузійна терапія, особливо під час оперативного втручання на тлі фізіологічних витрат рідин, при розрахунку істинного об'єму крововтрати це обов'язково необхідно враховувати.

Визначення показника фактичного системного транспорту кисню (CTO_2), без сумніву, має велике діагностичне значення. Але, в умовах гострої крововтрати більш вагомий показник – дефіцит ОЦК. Навіть, якщо в результаті проведення гемотрансфузії в клінічному аналізі крові збільшити рівень гемоглобіну (головного носія кисню), то це зовсім не означає, що показники споживання і індекс утилізації тканинами кисню теж збільшяться. Це пов'язано насамперед з тим, що в умовах централізації кровообігу, компенсаторного артеріоло-, і веноспазму споживання тканинами кисню значно зменшується, або зовсім припиняється із-за неможливості проникнення еритроцитів в спазмовані капіляри. Також, в умовах метаболічного ацидозу, що виникає в результаті циркулярної гіпоксії

компенсаторно активується процес дисоціації оксигемоглобіну і збільшується кількість в крові циркулюючого вільного гемоглобіну. Вільний гемоглобін в капілярах легень дуже погано зв'язується з киснем тому, що компенсаторно виконує функцію буферу. Таким чином, розрахування одного лише показника CTO_2 при гострій кровотечі немає практичного значення. Розрахунок же показників споживання, індексу утилізації тканинами кисню, даних артеріо-венозної різниці по кисню, у даному випадку, не зовсім доцільно рекомендувати. Це насамперед пов'язано не тільки із нагромадженням математичного обчислення, але і малою практичною значимістю даних. В умовах гострої крововтрати практикуючому лікарю, на основі розрахунків об'єму крововтрати і дефіциту ОЦК, треба швидко оцінити стан хворого, назначити оптимальну, адекватну, і головне - своєчасну інфузійно-трансфузійну терапію, направлену на швидке усунення циркуляторної гіпоксії, профілактику коагулопатії.

1. Об'єм крововтрати, у випадку наявності даних про початкову концентрацію гемоглобіну (Hb), доцільно розраховувати відповідно до модифікованої формули Moore (Білоусов А. М., 2015):

$$V_{кр.} = ОЦК_{факт.} \times \frac{(Hb_{поч.} - Hb_{п/о})}{Hb_{поч.}},$$

де:

$V_{кр.}$	–	об'єм крововтрати (л);
$ОЦК_{факт.}$	–	фактичний об'єм циркулюючої крові (л);
$Hb_{поч.}$	–	початкова концентрація Hb у периферичній венозній крові пацієнта (г/л);
$Hb_{п/о}$	–	концентрація Hb у периферичній венозній крові пацієнта після оперативного втручання, визначена під час, або після зупинки кровотечі та стабілізації гемодинаміки (г/л).

2. У випадку, коли інформація про початкову концентрацію Hb у пацієнта відсутня, застосовується класична формула Moore:

$$V_{кр.} = ОЦК_{належний.} \times \frac{(130 - Hb_{пац.})}{130},$$

де:

$V_{кр.}$	–	об'єм крововтрати (мл);
$ОЦК_{належний}$	–	належний об'єм циркулюючої крові пацієнта (л): – жінки – 60 мл/кг; – чоловіки – 70 мл/кг; – опасисті пацієнти та вагітні – 75 мл/кг.
$Hb_{пац.}$	–	концентрація Hb у периферичній венозній крові пацієнта на момент обстеження (г/л).

2. Слід пам'ятати, що об'єм крововтрати не відповідає показнику дефіциту циркулюючої крові ($ОЦК_{деф.}$). Тому, обов'язковим, для визначення об'єму інфузійних розчинів, що застосовуються, є визначення цього показника. Для його обчислення необхідно перш за все розрахувати фактичний об'єм циркулюючої крові пацієнта ($ОЦК_{факт.}$), який найбільш зручно зручно розраховувати за методом В. Д. Сидори:

$$\boldsymbol{ОЦК_{факт.} = \frac{M}{M_{Ht}}},$$

де: $ОЦК_{факт.}$ – фактичний об'єм циркулюючої крові пацієнта (л);
M – вага пацієнта (кг);
M_{Ht} – вагова частина гематокриту.

Примітка. Дана формула не застосовується для розрахунку показника фактичного ОЦК у пацієнтів з гематологічними захворюваннями, які супроводжуються анемією.

4. Показник дефіциту ОЦК ($ОЦК_{деф.}$) розраховується як різниця між належним ОЦК і фактичним ОЦК за формулою:

$$\boldsymbol{ОЦК_{деф.} = ОЦК_{належн.} - ОЦК_{факт.}},$$

де: $ОЦК_{деф.}$ – дефіцит об'єму циркулюючої крові пацієнта (л);
$ОЦК_{належн.}$ – належний об'єм циркулюючої крові пацієнта (л):
- жінки – 60 мл/кг;
- чоловіки – 70 мл/кг;
- опасисті пацієнти та вагітні – 75 мл/кг.

$ОЦК_{факт.}$ – фактичний об'єм циркулюючої крові пацієнта (л).

5. Перехресний метод розрахунку показника дефіциту ОЦК ($ОЦК_{деф.}$) полягає в розрахунку показника шокового індексу (*ШІ*), який в нормі становить 0,54. Насамперед його слід використовувати у пацієнтів з гематологічними захворюваннями, що супроводжуються анемією:

$$\boldsymbol{ШІ = \frac{ЧСС}{АТ_{сист.}}},$$

де: *ЧСС* – частота серцевих скорочень у пацієнта (уд/хв);
$АТ_{сист.}$ – величина систолічного артеріального тиску пацієнта (мм. рт. ст.).

Розрахунок показника ОЦК$_{деф.}$ за величиною ШІ наведено в таблиці Альговера-Брубера:

ШІ	ОЦК$_{деф.}$	
	абсолютний (л)	% від *ОЦК$_{належн.}$*
0,8	0,5	10–15%
0,9–1,2	1,0	20–25%
1,3–1,5	1,5	30%
2	2,0	40%

Примітка. Показник ШІ не інформативний у пацієнтів із захворюваннями щитовидної залози (тиреотоксикоз), коли тахікардія, є однією з клінічних ознак.

6. Для оцінки ступеня показника ОЦК$_{деф.}$ рекомендується використовувати критерії за P. L. Marino (1998 р.):

% відОЦК$_{належн.}$	Ступінь показникаОЦК$_{деф.}$
10–15%	I
20–25%	II
30%	III
40%	IV

7. Тяжкість стану пацієнта, що зумовлена гострою крововтратою насамперед залежить від стану компенсаторних механізмів і функціонального резерву зацікавлених систем організму. Умови їх функціонування невід'ємно пов'язані із станом водного балансу. Уміння об'єктивно оцінити, адекватно і швидко скорегувати водний баланс є запорукою патогенетичної ефективності лікування гострої крововтрати. Водний баланс доцільно розраховувати за методом Суміна:

$$_{\Delta}V = V_{належн.} - V_{факт.}\ (\pm 200мл)\ ,$$

де: $_{\Delta}V$ – добовий водний баланс пацієнта (мл);
$V_{належн.}$ – належний об'єм рідини в організмі пацієнта (мл);
$V_{факт.}$ – фактичний об'єм рідини в організмі пацієнта (мл).

$$V_{належн.} = 40 \times m_m + 500 \times k - 300\ (або\ 150\ для\ дітей)\ ,$$

$$V_{факт.} = 14{,}5 \times m + 500 \times k + (d + фізіологічні\ втрати) - 200\ ,$$

де: m – маса тіла пацієнта (кг);

k – коефіцієнт температури тіла
- до 37°C - k = 0;
- при 38°C – k = 1;
- при 39°C – k = 2;
- при 40°C – k = 3.

d – добовий діурез пацієнта (мл) та фізіологічні втрати (по дренажам, через шлунковий катетер, блювання і т.д.).

8. Наступним важливим показником лікування гострої крововтрати є колоїдно-осмотичний тиск крові (КОТ), від якого залежить баланс водних секторів між судинами, тканинами і клітинами.

$$\text{КОТ} = \text{ОсмТ} + \frac{\text{ОнкТ}}{\mathbf{19}}$$

де: *ОсмТ* – осмотичний тиск крові пацієнта (мосмоль/кг);
ОнкТ – онкотичний тиск крові пацієнта (мм.рт.ст.).

Величина показника осмотичного тиску крові пацієнта розраховується за формулою:

$$\boldsymbol{ОсмТ = 1{,}86 \times Na^{+} + мочевина + глюкоза + 9,}$$

де: 9 – інші речовини.

Примітка. Нормальне значення показника *ОсмТ* становить 280–294 мосмоль/кг.

Величина показника онкотичного тиску крові розраховується за формулою:

$$\boldsymbol{ОнкТ = загальний\ білок \times 0{,}33}$$

Примітка. Нормальне значення показника *ОнкТ* становить 21–25 мм. рт. ст. (1 мосмоль = 19 мм.рт.ст.).

9. Оцінка pH, PaO_2, $PaCO_2$, SpO_2 стану буферних систем крові є вкрай важливою для корекції проникності клітин, підвищення спорідненості між Hb та O_2, створення умов для дисоціації HbO_2 відповідно до ефекту Веріго-Бора:

Величина показника буферної ємкості крові (*BB*) розраховується за формулою Astup:

$$BB = Na^{+} - Cl^{-}$$

Примітка. Нормальне значення показника ВВ становить 40–60 ммоль/л.

Величина показника надлишку (дефіциту) лугу (ВЕ) розраховується за формулою:

$$BE = BB - 42$$

Примітка. Нормальне значення показника ВЕ становить від -3 до +2,5 ммоль/л.

10. Формули розрахунку об'ємів кристалоїдних розчинів, що застосовуються для корекції електролітних порушень.

10.1. Необхідний об'єм 10% розчину NaCl (мл) розраховується за формулою:

$$10\%\ NaCl\ (мл) = (142 - Na^{+}_{плазми}) \times m_T \times 0{,}12\ ,$$

де: $Na^{+}_{плазми}$ – вміст іонів Na^{+} в плазмі крові пацієнта (ммоль/л);
m_T – маса тіла пацієнта (кг).

Примітка. Нормальне значення показника $Na^{+}_{плазми}$ становить 135–145 ммоль/л (середнє значення – 142 ммоль/л).

10.2. Необхідний об'єм 3% розчину KCl (мл) розраховується за формулою:

$$3\%\ KCl\ (мл) = (4{,}2 - K^{+}_{плазми}) \times m_T \times 0{,}4\ ,$$

де: $K^{+}_{плазми}$ – вміст іонів K^{+} в плазмі крові пацієнта (ммоль/л);
m_T – маса тіла пацієнта (кг).

Примітка. Нормальне значення показника K^{+}плазми становить 3,5–5,5 ммоль/л (середнє значення – 4,2 ммоль/л).

11. У випадку гіперкаліємії для зниження вмісту іонів K^{+} в плазмі, з метою запобігання виникненню серцевих розладів, слід використовувати формулу розрахунку кількості глюкози в грамах:

$$Гл\ (гр) = \frac{K^{+}_{плазми} - 4{,}2}{0{,}25} \times m_T \times 0{,}2\ ,$$

де: $K^{+}_{плазми}$ – вміст іонів K^{+} в плазмі пацієнта (ммоль/л);
m_T – маса тіла пацієнта (кг).

Примітка. 1 літр 10% р-ну глюкози містить 100 гр. глюкози. Доза інсуліну назначається відповідно до співвідношення: 1 ОД інсуліну призначається на 4–5 гр. глюкози.

12. Розрахунок кількості 10% розчину альбуміну людини (мл) для корекції онкотичного тиску, хронічної гіпоальбумінемії здійснюється за формулою [2]:

$$10\%\ Альб. = \frac{40 - Альб._{факт.}}{100} \times m_T \times 48 \quad ,$$

де: $Альб._{факт.}$ – фактичний показник вмісту альбуміну в плазми крові пацієнта (г/л);
m_T – маса тіла пацієнта (кг).

12. Розрахунок лужних об'ємів розчинів для корекції, що застосовуються для корекції метаболічного ацидозу, здійснюється відповідно до формул Мелленхардта-Аструпа:

12.1. Розрахунок кількості 5% розчину $NaHCO_3$ (мл) для корекції метаболічного ацидозу здійснюється за формулою:

$$5\%\ NaHCO_3 = \frac{BE \times m_T}{2} \quad ,$$

де: BE – величина показника дефіциту лугу (ммоль/л);
m_T – маса тіла пацієнта (кг).

12.2. Розрахунок кількості 8,4% розчину NaHCO3 (мл) для корекції метаболічного ацидозу здійснюється за формулою:

$$8{,}4\%\ NaHCO_3 = \frac{BE \times m_T}{3} \quad ,$$

де: BE – величина показника дефіциту лугу (ммоль/л);
m_T – маса тіла пацієнта (кг).

12.3. Розрахунок кількості трометамолу (мл) для корекції метаболічного ацидозу здійснюється за формулою:

$$Трометамол\ (мл) = BE \times m_T \,,$$

де: BE – величина показника дефіциту лугу (ммоль/л);
m_T – маса тіла пацієнта (кг).

Примітка. З метою запобігання розвитку метаболічного алкалозу рекомендується здійснювати інфузію содових розчинів в обсязі 1/2–1/3 від розрахованого.

Лужні розчини при наявності метаболічного ацидозу у пацієнта не використовують при наступних патологічних станах:

- порушення легеневої вентиляції на тлі підвищеного Na^+;
- серцева недостатність;
- загальні набряки;
- еклампсія;
- кетоацидоз.

13. Для виявлення гемолітичної анемії розраховують коефіцієнт Lorie за формулою:

$$\boldsymbol{KL} = \frac{\boldsymbol{Hb}}{\text{БЛРБ непр}}$$

,

де: Hb – величина показника концентрації гемоглобіну в крові пацієнта (г/л);
$БЛРБ_{непр.}$ – величина показника рівня непрямого білірубіну в плазмі крові пацієнта (мкмоль/л).

Примітка. Нормальне значення показника KL становить 8–12. Значення показника $KL<8$ свідчить про наявність у пацієнта гемолітичної анемії.

14. Ступінь інтоксикації у пацієнта оцінюють за допомогою інтегральних показників: ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ), та коефіцієнта нейтрофіли / лімфоцити (відношення клітин неспецифічного і специфічного захисту). Адекватна математична модель дозволяє не тільки узагальнювати дані в одному показнику, а й виявляти найбільш важливі, що вимагають постійної корекції лабораторних показників стану хворого. Одержані показники інтоксикації об’єктивно відображають стан тяжкості конкретного захворювання. За даними інтегральних показників лейкоцитарної формули крові можна судити про наявність гострої або хронічної ендогенної інтоксикації, ефективності проведеного лікування, прогнозувати результат захворювання. За допомогою застосування інтегральних математичних показників лейкоцитарної формули периферичної крові можна розширити можливості отримання інформації про стан імунологічної реактивності

організму взагалі.

Формула розрахунку ЯІІ:

$$ЯІІ = \frac{П + М + Ю}{С},$$

де: *П* – вміст паличкоядерних нейтрофілів у крові пацієнта (%);
М – вміст моноцитів у крові пацієнта (%);
Ю – вміст юних нейтрофілів у крові пацієнта (%);
С – вміст сегментоядерних нейтрофілів у крові пацієнта (%);

Примітка. Нормальне значення показника ЯІІ становить < 0,1.

Ступінь тяжкості ЯІІ:
- легкий – 0,1–0,3;
- середній – 0,3–1,0;
- тяжкий – > 1,0.

15. У випадку запланованої великої крововтрати слід превентивно провести фармакологічну гемодилюцію. Розрахунок об'єму розчинів для гемодилюції проводиться відповідно до формули [5]:

$$ЗОРГ = \frac{Hb - 100}{Hb} \times ОЦК_{належн.},$$

де: *ЗОРГ* – загальний об'єм розчинів для гемодилюції (л);
Hb – величина показника концентрації гемоглобіну в крові пацієнта (г/л);
$ОЦК_{належн.}$ – належний ОЦК пацієнта (л);

Розрахунок об'єму 10% розчину альбуміну людини (мл) для проведення гемодилюції:

$$10\%\ Альб. = ЗОРГ \times 0{,}4$$

Розрахунок об'єму розчину Рінгера (мл) для проведення гемодилюції:

$$Р\text{-}н\ Рінгера = ЗОРГ \times 0{,}6$$

Примітка. Розрахований ЗОРГ слід вводити під контролем показника хвилинного об'єму крові (ХОК), або стежити за динамікою зміни центрального венозного тиску (ЦВТ). У випадку, коли на фоні зниження

концентрації Hb спостерігається зниження ХОК, або стрімке збільшення ЦВТ слід припинити введення розрахованого ЗОРГ.

16. Розрахунок ХОК проводять відповідно до формули:

$$ХОК = УО \times ЧСС,$$

де: *УО* – ударний об'єм крові;
ЧСС – частота серцевих скорочень (уд/хв).

Примітка. Нормальне значення показника ХОК становить 4–6 л/хв.

Розрахунок УО проводять відповідно до формули:

$$УО = 111{,}3 - (0{,}58 \times P_T - 0{,}29 \times АТ_{діаст.}) - 9{,}4 \times \frac{L}{m},$$

де: P_T – пульсовий тиск;
$АТ_{діаст.}$ – діастолічний артеріальний тиск (мм. рт. ст.);
L – зріст пацієнта (см);
m – маса тіла пацієнта (кг).

Примітка. Нормальне значення показника УО становить 55–90 мл.

17. У випадку, коли під час кровотечі проводилась інфузійна терапія, особливо під час операції на тлі фізіологічних витрат рідин, справжній об'єм крововтрати ($V_{кр.справжн.}$) необхідно розраховувати по методу А. М. Білоусова (2015):

$$V_{кр.\ справжн.} = ОЦК_{п/о} \times \frac{(Hb_{п/інф.\ належн.} - Hb_{п/о})}{Hb_{п/о}},$$

де: $V_{кр.справжн.}$ – справжній об'єм крововтрати (л);
$ОЦК_{п/о.}$ – об'єм циркулюючої крові після оперативного втручання, розрахований за методом Сидори В.Д. (л);
$Hb_{п/інф.\ належн.}$ – належна концентрація Hb у периферичній венозній крові пацієнта після інфузії (г/л);
$Hb_{п/о}$ – концентрація Hb у периферичній венозній крові пацієнта після оперативного втручання, визначена під час, або після зупинки кровотечі та стабілізації гемодинаміки (г/л).

$$Hb_{п/інф.\ належн.} = Hb_{поч.} - (0{,}5К \times Hb_{поч.}),$$

де: K – коефіцієнт об'ємного балансу;
$Hb_{п/інф.\ належн.}$ – належна концентрація Hb у периферичній венозній крові пацієнта після інфузії (г/л);
$Hb_{поч.}$ – початкова концентрація Hb у периферичній венозній крові пацієнта (г/л);

$$K = \frac{V_{інф.} - (діурез. + фізіологічні\ втрати\ рідинного\ сектору)}{ОЦК_{факт.}},$$

де: $V_{інф.}$ – об'єм виконаної інфузії (л);
K – коефіцієнт об'ємного балансу;
$ОЦК_{факт.}$ – фактичний об'єм циркулюючої крові (доопераційний), розрахований за шоковим індексом (л);
$ОЦК_{п/о.}$ – об'єм циркулюючої крові після оперативного втручання, розрахований за методом Сидори В.Д. (л).

Лікування хворих із хронічною анемією. У хворих із хронічною анемією (яка виникла, наприклад, унаслідок ниркової недостатності або пухлинних захворювань) запускаються адаптаційні механізми, які забезпечують постачання кисню у тканини; приклади таких механізмів – зростання показника 2,3-дифосфогліцеринової кислоти в еритроцитах і, як наслідок, пересування праворуч кривої дисоціації гемоглобіну; збільшення об'єму лівої камери серця та серцевого викиду, а також гіпертрофія міокарда. Крім того, хронічна анемія може посилювати симптоми деяких інших захворювань, приміром, недостатності міокарда. Зростання концентрації гемоглобіну в цьому випадку як об'єктивно, так і суб'єктивно покращує показники у цих хворих, а також зменшує кількість шпиталізацій і скорочує час перебування у лікарні.

Рішення про переливання еритроцитів має ґрунтуватися на всій сукупності клінічної картини, а не лише на результатах лабораторних аналізів (концентрації Hb, показникові Ht, числі еритроцитів). Перш ніж визначитися з показанням, рекомендується взяти до уваги також показник абсолютної кількості ретикулоцитів. Показники ретикулоцитів < 85 тис/мл свідчать про анемію, що не компенсується.

Раптова крововтрата у хворих із хронічною анемією має лікуватися так само, як і в будь-якому іншому випадку.

Хворим із хронічною анемією та наявним серцево-судинним захворюванням переливання еритроцитів не показане, якщо тільки концентрація гемоглобіну не падає нижче ніж 8–7 г/л (Ht 24–21%), а анемія не призводить до клінічних симптомів.

Хворі з хронічною анемією, яка є наслідком первинної чи вторинної недостатності кісткового мозку, якщо в майбутньому цих хворих може

чекати трансплантація кровотворних клітин, повинні, як правило, отримувати переливання еритроцитів лише в особливих ситуаціях (60). Лікування препаратами, що стимулюють еритропоез, може зменшити потребу в переливаннях у хворих із пухлинними захворюваннями та/або тих хворих, які проходять хіміотерапію. У світлі останніх даних, зафіксованих у літературі, еритропоетин може негативно впливати на пацієнтів із новоутвореннями, у яких виявлено метастази. Тому еритропоетин має подаватися обмежено – лише тим хворим, яким уже призначено хіміотерапію. Частота терапії і дозування залежать від різновиду і тяжкості анемії.

Таблиця 2.3

Рекомендації щодо переливання еритроцитів хворим із хронічною анемією

Рекомендації	**Сила аргументу**
Хворі з хронічною анемією (Ht 24-21% та Hb < 8–7 г/л) мають отримувати переливання еритроцитів	1C

Хворих із гемолітичною анемією без імунного підґрунтя слід лікувати за тими самими рекомендаціями, що й хворих з анемією, яка є наслідком гематопоетичних порушень. Лікування переливаннями КЕ хворих з аутоімуногемолітичною анемією теплого типу (NAIH) може бути пов’язане з необхідністю вирішення багатьох проблем клінічного та діагностичного характеру. Проба імуногематологічної сумісності часто дає негативний результат через присутність ауто- і алоантитіл у сироватці хворого. Однак імуногематологічна несумісність не повинна позбавляти хворого шансу на переливання еритроцитів, яке рятує життя (58).

Переливання концентрату еритроцитів разом із відповідною фармакотерапією, що застосовується для порятунку життя хворих з NAIH, дуже низькою концентрацією гемоглобіну та потенційно смертельним гемолітичним кризом, є виправданим, оскільки його користь переважає можливі небажані наслідки (16).

2.1.6 Переливання еритроцитів хворим на новоутворення

У хворих на новоутворення анемія:

– погіршує якість життя;

– утруднює та/або затримує початок хіміо- чи радіотерапії;

– посилює резистентність пухлини до радіотерапії;

– є негативним фактором прогнозу.

Анемія, що виявляється в процесі пухлинного захворювання, корелює з вищою смертністю, особливо у випадках лімфом, множинних мієлом, раку голови та шиї, раку легень, раку шийки матки і раку простати.

Гранична концентрація гемоглобіну, вище якої переливання еритроцитів у більшості випадків нормоволемічної анемії вже не є необхідним, – 7 г/дл.

Однак з огляду на позитивну кореляцію якості життя таких хворих із концентрацією гемоглобіну, покращення якості життя має бути одним з головних показань для ухвалення рішення про спосіб лікування анемії в цих хворих.

У хворих на новоутворення лікування анемії має розпочинатися уже при концентрації гемоглобіну нижчій від 9 г/дл і навіть від 10 г/дл, якщо виникають такі симптоми анемії, як стомлюваність, прояви дефіциту кисню в органах. Для пом'якшення симптомів анемії слід швидко підвищити концентрацію гемоглобіну шляхом переливань еритроцитів, а після цього продовжувати лікування препаратами, що стимулюють еритропоез. Метою лікування є покращення якості життя, а також подальше уникання переливання еритроцитів. Однак не можна стимулювати еритропоез при концентрації гемоглобіну 12 г/дл – з огляду на зростання ризику тромбозу.

Рис. 2.1. Алгоритм лікування анемії у хворих із діагностованим новоутворенням, за версією Колективу Експертів.

Примітка : *ESA (Erythropoiesis Stimulating Agents)* – ліки, що стимулюють еритропоез; * наприклад, крововтрата під час хірургічного втручання або тривала кровотеча; ** Метою лікування ESA є покращення якості життя, уникання переливання еритроцитів. Однак не можна стимулювати еритропоез при концентрації гемоглобіну > 12 г/дл – з огляду на зростання ризику тромбозу. Рішення про початок лікування слід ухвалити, якщо доведено, що єдиною причиною анемії є його гальмівний вплив на еритропоез.

Вища концентрація гемоглобіну є показанням до зменшення дози препарату, що стимулює еритропоез, або до тимчасової перерви в лікуванні. У разі неефективності лікування препаратом, що стимулює еритропоез, ми не

вважаємо обґрунтованим підтримувати концентрацію гемоглобіну на рівні 12 г/дл шляхом переливань концентрату еритроцитів. У таких випадках слід прагнути підтримувати концентрацію гемоглобіну на рівні 10–11 г/дл. Алгоритм лікування анемії у хворих із діагностованим новоутворенням подано на рис. 2.1.

Відсутні однозначні докази того, що переливання збіднених на лейкоцити еритроцити справляють кращий вплив на перебіг пухлинного захворювання, ніж еритроцити без зменшення числа лейкоцитів. Однак з огляду на вищий ризик появи непередбачених посттрансфузійних реакцій, пов'язаних із присутністю лейкоцитів у концентратах (негемолітична гіпертермічна реакція, TRALI, імунізація, перенесення ЦМВ), слід застосовувати саме збіднені на лейкоцити еритроцити для хворих на новоутворення, яких можуть чекати багаторазові переливання компонентів крові.

Для хворих на хворобу Ходжкіна, а також хворих, що проходять лікування аналогами пуринів, абсолютно необхідно піддавати еритроцити опромінюванню – з огляду на вищий ризик появи посттрансфузійного захворювання «трансплантат проти господаря» (TA-GvHD).

Таблиця 2.4

Рекомендації щодо переливання концентрату еритроцитів хворим на новоутворення

Рекомендації	**Сила аргументу**
Симптомна анемія, концентрація Hb < 9 г/дл	1C
Збіднені на лейкоцити концентрати еритроцитів	2A
Опромінені концентрати еритроцитів (хвороба Ходжкіна, лікування аналогами пуринів)	1D

2.1.7 Показання до переливання концентрату еритроцитів дітям

У світовій фаховій літературі обмаль свідчень щодо показань до переливання еритроцитів дітям.

Анемія часто спостерігається у народжених раніше від строку, у новонароджених та немовлят. Її причинами є знижене вироблення еритропоетину, малий об'єм циркулюючої крові, недостатній еритропоез, а також, що є поширеним, ятрогенна крововтрата. У цій групі хворих кількість узять і об'єм крові, що береться на аналізи, мають бути мінімальні, оскільки недотримання цього правила і є найчастішою причиною, що викликає необхідність переливання концентрату еритроцитів.

Рішення про переливання крові має ухвалюватися на підставі оцінки тяжкості і тривалості анемії з урахуванням біологічного та плодового віку дитини, а також з урахуванням клінічних симптомів анемії, як-от: тахікардія, ядуха, замалий приріст маси тіла, зменшена активність чи погана переносимість зусиль. Слід також узяти до уваги додаткові фактори, до яких

зараховують наявність захворювань дихальної системи, порушень дихання, дихальної недостатності, які знижують переносимість анемії .

Таблиця 2.5

Рекомендації щодо переливання еритроцитів дітям

Рекомендації	**Сила аргументу**
Новонароджені діти і діти, народжені раніше від строку, можуть отримувати еритроцити як допомогу в екстрених випадках і в об'ємі, який компенсує втрату крові	1 D

Для переливання застосовують еритроцити об'ємом 10–15 мл/кг маси тіла.

У дітей після 4 місяця життя із правильно функціонуючою кровоносною системою гостра крововтрата вимагає замісної терапії при показникові гематокриту близько 20% та концентрації гемоглобіну 6–7 г/дл.

Таблиця 2.6

Рекомендації щодо переливання еритроцитів дітям, народженим раніше від строку, новонародженим та немовлятам до 4 місяця життя

Рекомендації			**Сила аргументу**
Еритроцити можуть переливатися дітям, народженим раніше від строку, новонародженим та немовлятам до 4 місяця життя у разі додержання таких критеріїв:			1D
Вік (у днях)	**Усереднений показник Ht (%)**	**Показання до переливання: граничний показник Ht та/або наявність факторів ризику**	
1	56	< 40%	– застосування механічної вентиляції, FiO_2 > 4; – загрозливі для життя симптоми, які є наслідком анемії або гіповолемії; – плановане хірургічне втручання
< 15	50	< 35%	
15–28	45	< 30%	
> 28	40	< 25%	

Морфологічні параметри, що являють собою показання до застосування переливань еритроцитів дітям із хворобами кровоносної системи, такі: гематокрит ≤ 30%, концентрація гемоглобіну ≤ 10 г/дл.

Діти після 4 місяця життя з хронічною анемією, але без наявних симптомів цього стану добре переносять концентрацію гемоглобіну 8–7 г/дл та гематокрит 24–21% і не потребують компенсаторного лікування.

У дітей із новоутвореннями тяжка анемія з концентрацією гемоглобіну нижчою від 8–7 г/дл вимагає лікування еритроцитами. Однак рішення про переливання концентрату еритроцитів зазвичай ухвалюють у випадку помірної анемії, при Hb 8–10 г/дл, якщо дитина проходить хіміотерапію і при цьому очікується подальше зниження морфологічних параметрів.

Таблиця 2.7

Рекомендації щодо переливання еритроцитів дітям після 4 місяця життя

Рекомендації	**Сила аргументу**
При ухваленні рішення про переливання еритроцитів дітям > 4 місяця життя рекомендується застосовувати такі критерії: – доопераційна анемія і Ht < 24%, Hb < 8 г/дл; – втрата ¼ об'єму крові чи більше; – симптомна анемія і Ht < 24%, Hb < 8 г/дл; – хіміотерапія та/або радіотерапія, Ht ≤ 24%, Hb ≤ 8 г/дл; – серйозні захворювання серця або легень, Ht ≤ 30%, Hb ≤ 10 г/дл; – симптомна анемія як успадковане захворювання.	1D

Нещодавно проведені рандомізовані дослідження групи дітей у критичному стані виявили, що суворо обмежена стратегія переливань, базована на критичних показниках Hb – 7,0 г/дл та Ht – 21%, суттєво зменшила потребу в переливаннях еритроцитів і при цьому не призвела до збільшення числа непередбачених подій.

Вищесказане не стосується дітей, народжених раніше від строку, а також дітей, у яких виявлено гіпоксемію, гемодинамічну нестабільність, активну кровотечу або ціанотичні захворювання серця.

Допустимий об'єм еритроцитів, що переливається, особливо у випадку дітей, народжених раніше від строку, та новонароджених, становить 5–15 мл/кг маси тіла. Більші об'єми крові можуть виявитися необхідними у випадку гіповолемічного шоку, великих хірургічних втручань та екстракорпорального кровообігу.

Переливання 3 мл еритроцитів на 1 кг маси тіла підвищує концентрацію гемоглобіну приблизно на 1 г/дл. Об'єм еритроцитів, що переливаються дітям, можна обраховувати за такою формулою:

$$\text{Об'єм, що переливається (мл)} = \frac{\text{очікуваний Ht – нинішній Ht x об'єм циркулюючої крові}}{\text{Ht концентрату еритроцитів (55–65\%)}}$$

де: об'єм циркулюючої крові у новонароджених – близько 90 мл/кг маси тіла
об'єм крові у старших дітей – близько 80 мл/кг маси тіла

2.1.8 Внутрішньоматкові переливання

Еритроцити переливаються плодові у випадку анемії, спричиненої руйнуванням його власних еритроцитів антитілами матері (гемолітична хвороба плода) або парвовірусом В19, кровотечею плода у кровообіг матері, кровотечею між однояйцевими близнятами, вродженим дефектом еритроцитів, наприклад, у разі таласемії α. Тромбоцити переливаються головним чином при алоімунній або вродженій тромбоцитопенії, яка загрожує внутрішньочерепним крововиливом.

Об'єм концентрату еритроцитів для переливання можна обраховувати за такою формулою:

$$V_{\text{що переливається (мл)}} = [V_{\text{плодово-плацентарний (мл)}} \times (Ht_{\text{кінцевий}} - Ht_{\text{початковий}})] / Ht_{\text{крові, що переливається}}$$

Таблиця 2.8

Вимоги щодо внутрішньоматкових переливань

Характеристики компонента крові	**Вимоги**
Антигени і антитіла еритроцитів, що переливаються	Найчастіше переливають еритроцити групи 0, RhD-негативні.
	Загальне правило: на еритроцитах донора мають бути відсутні ті антигени, на які реагують антитіла матері, наприклад, анти-А, анти-В, анти-D, анти-с тощо.
	Якщо необхідно перелити плодові еритроцити матері, то плазма, яка містить її антитіла, повинна бути повністю вилучена.
	Пробу імуногематологічної сумісності здійснюють на матеріалі сироватки матері та еритроцитів донора.
	Рекомендується додаткова сумісність донора і матері у сфері антигенів: K та k за системою Kell, Fy^a та Fy^b за системою Duffy, Jk^a та Jk^b за системою Kidd, а також S та s за системою MNS – для профілактики утворення чергових антитіл.
Антигени і антитіла тромбоцитів, що переливається	Тромбоцити не повинні містити специфічного тромбоцитарного антигена, до якого організм матері утворив антитіла.
	Плазма не повинна містити антитіл, спрямованих до антигенів АВ0 плода. Якщо тромбоцити належать до групи 0, то вони мають бути завішені у плазмі АВ (без антитіл) або в 0,9% розчині NaCl.
Період зберігання	Рекомендується переливати концентрат

еритроцитів	еритроцитів, що зберігався менш ніж 5 днів і опромінювався менш ніж 24 години тому, оскільки в еритроцитах, які зберігаються довше, зростає концентрація вивільнюваних іонів К+.
Показник гематокриту еритроцитів	70–85% (0,70–0,85)
Ризик інфекції	Еритроцити і тромбоцити мають бути профільтровані з метою вилучення лейкоцитів, які переносять ЦМВ.
Профілактика посттрансфузійного захворювання «трансплантат проти хазяїна»	Еритроцити і тромбоцити мають бути опромінені іонізуючим промінням з метою стримування проліфераційної здатності лімфоцитів.

Таблиця 2.9 Вимоги щодо обмінної трансфузії

Характеристики крові, що переливається	**Вимоги**
Антигени і антитіла еритроцитів або цільної крові, що переливається	У випадку гемолітичної хвороби новонародженого, спричиненої антитілами анти-RhD, для обмінної трансфузії добирають RhD-негативні еритроцити, а в разі наявності антитіл з іншою специфічністю – без відповідних антигенів.
	Якщо мати і новонароджений є імуногематологічно сумісними за системою АВ0 (мати не має антитіл анти-А чи анти-В, спрямованих до еритроцитів дитини), то переливають препарат, приготований з еритроцитів та плазми донора, сумісного з групою крові дитини.
	Якщо мати має групу крові 0, а дитина – А чи В, слід приготувати еритроцити групи 0, завішені у плазмі АВ або у плазмі, однойменній із групою крові дитини.
Антигени і антитіла еритроцитів або цільної крові, що переливається	Рекомендується добирати еритроцитів донора з низьким показником відповідних антитіл анти-А та/або анти-В (показник антитіл < 16).
	Пробу імуногематологічної сумісності здійснюють на матеріалі сироватки матері та еритроцитів донора; якщо доступу до матері немає, то пробу сумісності здійснюють на матеріалі сироватки новонародженого та еритроцитів донора.
Період зберігання цільної	Рекомендується переливати еритроцити та

крові або еритроцитів	цільну кров, що зберігалися менш ніж 5 днів і опромінювався менш ніж 24 години тому, оскільки в компонентах, які зберігаються довше, зростає концентрація вивільнюваних іонів К+.
Показник гематокриту еритроцитів та цільної крові	40–60% (0,4–0,6), залежно від контрольних аналізів Ht новонародженого.
Профілактика інфікування ЦМВ	Еритроцити і цільна кров мають бути профільтровані з метою вилучення лейкоцитів.
Профілактика посттрансфузійного захворювання «трансплантат проти хазяїна»	Компоненти мають бути опромінені іонізуючим промінням з метою стримування проліфераційної здатності лімфоцитів.

Абсолютний об'єм крові плода і плаценти ($V_{плодово\text{-}плацентарний}$) обраховується помноженням ваги тіла плода, визначеної ультрасонографічним шляхом, на 0,14 мл/г.

Об'єм КТ має бути < 30 мл і містити 0,45–0,85 х 10^{11} тромбоцитів (5). Можна також обраховувати його за такою формулою (48):

$$\mathbf{V = V_{плодово\text{-}плацентарний\ (мл)} \times (C_{очікуване} - C_{плода}) / C_{донора}}$$

де [С = число тромбоцитів]

Обмінна трансфузія. Обмінну трансфузію новонародженому здійснюють найчастіше з приводу загрозливої для життя гіпербілірубінемії, яку не вдається знизити шляхом фототерапії і яка зазвичай супроводжує гемолітичну хворобу плода/новонародженого. Для цього використовують цільну кров одного донора чи препарат, приготований з еритроцитів та свіжозамороженої плазми або 5% розчину альбуміну.

Рекомендації щодо обмінної трансфузії можна застосовувати також у випадку переливання крові новонародженим з анемією різного походження (наприклад, кровотеча, сепсис, маса тіла < 1200 г, кардіохірургічна операція). До 4 місяця життя дитини необхідно виконувати пробу імуногематологічної сумісності з кров'ю матері.

2.2 Показання до переливання лейкоцитів

2.2.1 Переливання гранулоцитів

Характеристика компонента та його якісні критерії. Гранулоцити – це є завись гранулоцитів у плазмі. Його отримують від донорів методом автоматичного аферезу з використанням клітинних сепараторів; цей процес зветься лейкоцитаферезом. З метою забезпечення достатнього числа гранулоцитів у препараті донорам спочатку дають стимулювальні агенти: глікокортикостероїди або гранулоцитарний фактор росту (G-CSF –

Granulocyte Colony Stimulating Factor). Доза G-CSF значно збільшує дозу гранулоцитів і продовжує строк їхнього життя. Крім того, під час процедури застосовують речовини, що збільшують седиментацію еритроцитів. Найчастіше використовують 6% розчин гідроксіетильованого крохмалю (ГЕК), а також – рідше – 6% розчин декстрану.

Терапевтично ефективними складниками гранулоцитів є морфологічно і функціонально нормальні нейтрофільні гранулоцити; крім того, в компоненті знаходяться інші лейкоцити, еритроцити і тромбоцити. Мононуклеарні клітини, наявні у концентраті, можуть відігравати певну протизапальну роль, а велике число тромбоцитів може пом'якшувати симптоми супровідної тромбоцитопенії.

Гранулоцити, отримувані методом лейкоцитаферезу, мають нормальну захисну й бактерицидну активність, а також нормальний строк життя у кровообігу– близько 6 годин (6). Гранулоцити, завішені в аутологічній плазмі та цитратовому антикоагулянті, має зберігатися без струшувань і при кімнатній температурі. Оптимальний показник pH має становити 7,0–7,7.

Обов'язкове опромінювання гранулоцитів перед зберіганням не погіршує їхніх функцій. Гранулоцити зберігають свої функції протягом 24 годин; після цього часу відбувається їх поступове ослаблення, починаючи від функції хемотаксису і закінчуючи бактерицидними властивостями.

Методи отримання гранулоцитів для переливання. Оптимальним методом отримання більшого числа гранулоцитів у препараті є стимуляція донора шляхом орального вживання 60 мг преднісону або 8 мг дексаметазону, а також 300–480 μг G-CSF підшкірно за 12 годин до початку лейкоцитаферезу. Час виконання лейкоцитаферезу може коливатися між 8 та 16 годинами від подачі стимулювальних агентів.

Подача донорові відповідних препаратів із метою одержання концентрату гранулоцитів вимагає згоди комісії з біоетики.

Під час виконання процедури лейкоцитаферезу слід застосовувати засіб, що прискорює седиментацію еритроцитів; таким чином доводиться обробити близько 10 літрів протічної крові. Пропорція препарату ГЕК до обробленої під час процедури крові має становити 1:13. Одержаний концентрат зазвичай містить 1,5–2,5 x 10^{10} гранулоцитів після стимуляції самим лише дексаметазоном і 4,0–8,0 x 10^{10} гранулоцитів у разі застосування G-CSF. Якщо число гранулоцитів > 5 x 10^{10}/л, концентрат слід перелити щонайшвидше після отримання.

Фізіологічні функції гранулоцитів і мета переливання концентрату. Основною фізіологічною функцією гранулоцитів є знищення мікроорганізмів. Захисна і бактерицидна роль гранулоцитів у знищенні патогенів, що викликають інфекції, здійснюється завдяки трьом основним їхнім функціям:

– циркуляція у крові та міграція до вогнищ запалення;

– хемотаксис;

– знищення та усунення мікроорганізмів.

Гранулоцити перебувають у циркулюючій крові близько 6 годин і протягом цього часу можуть безпосередньо фагоцитувати (поглинати) наявні в крові мікроорганізми, а також мігрувати за межі кровоносних судин у тканини, заражені бактеріями чи грибками. Трансендотеліальна міграція гранулоцитів відбувається завдяки адгезії в ендотелій. Цей процес стає можливим завдяки активації клітин ендотелію, яка відбувається під впливом локального вироблення таких факторів, як IL-1, TNF, IFN та бактеріальний ЛПС (ліпополісахарид). Це спричиняється до експресії на клітинах ендотелію адгезивних молекул (CD62-P, CD62-E), які зв'язуються з адгезивними молекулами на гранулоцитах. Цьому сприяють інші цитокіни, система комплементу і фактори бактеріального походження, і врешті-решт це веде до збільшення експресії таких адгезивних молекул, як LFA-1 і Mac-1 (інтегрини), на мембрані гранулоцитів та посилення їх зв'язаності з ендотелієм (10).

У результаті дії хемотактичних факторів та інших адгезивних молекул гранулоцити проникають (крізь клітини ендотелію або проміжки між ними) у позасудинний простір, де наявні мікроорганізми. Подорож гранулоцита в напрямку мікроорганізму стає можливою завдяки градієнту концентрацій хемотактичних факторів, а ці концентрації є найвищими саме поблизу патогенів. Коли гранулоцит опиняється за межами ендотелію, хемотаксини зв'язуються зі специфічними рецепторами на його поверхні. У механізмі активації гранулоцитів суттєву роль відіграє процес утворення лейкотрієну B_4 та зростання внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Фізичне пересування гранулоцитів у напрямку мікроорганізму в ході хемотаксису залежить від здорового цитоскелета клітини та забезпеченості її аденозинтрифосфорною кислотою (АТФ).

Третій елемент функціонування гранулоцитів – знищення мікроорганізмів – передбачає зв'язування оплощених імуноглобулінами та системою комплементу бактерій із рецепторами на поверхні гранулоцита. Далі клітинна мембрана гранулоцита утворює заглибину і оточує патоген, доки не зімкнеться повністю. Таким чином утворюється так звана фагосома – своєрідний внутрішньоклітинний пухирець, що вміщує поглинений патоген та супровідні лізосомальні зернистості (фаголізоми).

Бактерицидна функція гранулоцитів здійснюється як кисневими, так і безкисневими шляхами. Кисневі передбачають утворення пероксидного аніона, пероксиду водню, гідроксильних радикалів та гіпохлоритної кислоти. Безкисневі механізми започатковуються вивільненням вмісту лізосом (лізоцимів, дефензину, катепсину, еластази, колагенази, фосфоліпази), який «паралізує» метаболізм патогенів або унеможливлює їх клітинний поділ.

Усі три функції гранулоцитів: циркуляція в крові, хемотаксис та знищення мікроорганізмів, – є взаємопов'язаними, тому аналіз тільки

однієї з них не дає змоги оцінити абсолютну функціональність гранулоцита.

2.2.2 Принципи переливання і доза компонента.

1. Гранулоцити слід переливати без зволікання, відразу після отримання, найпізніше – через 6–8 годин після завершення процедури аферезу. Термін придатності концентрату становить 24 години.

2. Слід додержуватися сумісності між донором та реципієнтом у системі АВ0, а також виконати пробу серологічної сумісності. Концентрат – залежно від різновиду застосовуваного клітинного сепаратора – містить не менш ніж 1,2 х 10^{10} гранулоцитів; його завішують у 200–400 мл плазми. Також концентрат гранулоцитів містить 10–30 мл еритроцитів та близько 1–6 х 10^{11} тромбоцитів.

3. Концентрат слід переливати хворому через стандартний фільтр 170 μм упродовж 1–2 годин.

4. Компонент перед переливанням слід опромінити дозою 25–50 Gy.

5. ЦМВ-негативним реципієнтам рекомендується переливати ЦМВ-негативні гранулоцити.

6. Гранулоцити мають переливатися як мінімум 1 раз на добу – доки не буде досягнуто очікуваного клінічного ефекту (принаймні спаду підвищеної температури чи зникнення інших симптомів інфекції) або доки не буде зафіксовано зростання числа гранулоцитів, які виробляються організмом уже самостійно.

7. Дорослий пацієнт має отримати > 1 х 10^{10} гранулоцитів, а новонароджений із сепсисом > 0,5 х 10^{9} гранулоцитів/кг маси тіла (19).

8. Якщо через 2–4 години після переливання число гранулоцитів зростає менш ніж на 500/μл, то такий результат слід оцінити як незадовільний і прогностично поганий. Він може бути спричинений алоімунізацією хворого (16). Клінічна ефективність застосування гранулоцитів становить 35–80%.

9. RhD-негативні жінки дітородного віку мають отримувати RhD-негативні концентрати, а крім того, концентрати для них повинні бути без антигена К. У разі відсутності RhD-негативного концентрату та необхідності переливання RhD-позитивного компонента слід із профілактичною метою дати пацієнтці імуноглобулін анти-D у дозі не нижчій від 300 μг.

Вплив зберігання гранулоцитів на їхні функції. З огляду на схильність нейтрофільних гранулоцитів до лізису концентрат гранулоцитів не повинен зберігатися довго. Компонент можна зберігати при кімнатній температурі до 24 годин. Однак, оцінюючи посттрансфузійну ефективність, слід ураховувати деякі зміни у функціонуванні клітин, а саме:

– зберігання при 4–6°С збільшує адгезію гранулоцитів та прискорює їх секвестрацію в легенях;

– окремі аспекти гемостатичних функцій можуть погіршуватися тією чи іншою – зазвичай різною – мірою (концентрація АТФ, процес гліколізу, глікогенолізу, обмін піровиноградної кислоти, зміни pH, синтез лейкотрієну B_4 (LTB_4); експресія адгезивних рецепторів, концентрація хемотаксинів), і тоді остаточна міра дисфункції являтиме собою випадкову величину, утворену взаємодією цих чинників;

– гранулоцити, одержувані при застосуванні G-CSF, мають довший строк життя у кровообігу – завдяки гальмуванню апоптозу; тому такі гранулоцити краще приживаються і є ефективнішими, ніж одержувані після стимуляції глікокортикостероїдами;

– деградація внутрішньоклітинних білків, гліколітичних ензимів та зміни в мембранних білках можуть спричиняти коливання концентрацій АТФ та збільшення адгезії;

– зміни концентрації іонів водню в концентратах гранулоцитів із великою концентрацією клітин пригнічують функції гранулоцитів (11).

2.2.3 Показання до переливання концентратів гранулоцитів. Консенсусу щодо ефективності переливань гранулоцитів наразі не досягнуто. З огляду на це вважається, що вони мають застосовуватися:

1) у випадках загрози життю у зв'язку із тяжким зараженням, якщо при цьому сучасна антибактеріальна чи антигрибкова терапія виявляється неефективною, як-от у таких ситуаціях:

– інфекція у нейтропенічного хворого з числом нейтрофільних гранулоцитів < 500/μл;

– сепсис у новонародженого, особливо якщо число його гранулоцитів < 3000/μл (у цій групі показник смертності є високим) (15, 21);

– рецидивуючі інфекції у хворих із деякими вродженими порушеннями функцій гранулоцитів, як-от хронічна гранульоматозна хвороба чи дефіцит лейкоцитарної адгезії (у цих хворих ризик алоімунізації є вищим);

2) насамперед – у добре спланованих клінічних дослідженнях;

3) що стосується первинної та вторинної профілактики: тут наукові докази доцільності застосування концентратів гранулоцитів відсутні.

2.2.4 Протипоказання до переливання гранулоцитів. Переливання гранулоцитів протипоказане хворим, у яких, згідно з прогнозом, не передбачається відновлення гранулопоезу в кістковому мозку.

Іншим протипоказанням є одночасне лікування грибкових інфекцій амфотерицином В.

Відносним протипоказанням є поява симптомів, що вказують на гостре посттрансфузійне ураження легень (TRALI).

Проте підвищена температура не являє собою протипоказання до переливання концентрату гранулоцитів.

Резистентність до переливання концентратів гранулоцитів. Резистентність до переливання гранулоцитів розуміють як повторювану відсутність достатнього зростання числа гранулоцитів після переливання концентрату. Резистентність може виникати під впливом високої

температури, сепсису, спленомегалії та лікування антибіотиками. У хворих після численних переливань компонентів крові, а також у жінок, які неодноразово народжували, причиною резистентності може бути алоімунізація проти антигенів системи HLA класу I або проти антигенів, специфічних для гранулоцитів. Частота вироблення антитіл проти антигенів, наявних на лейкоцитах, коливається між 20–30% у випадку ятрогенної нейтропенії до 80% у хворих з апластичною анемією та хронічною гранульоматозною хворобою.

Хворим, у яких антитіла вдалося ідентифікувати, слід переливати концентрати гранулоцитів, сумісні за системою HLA та/або сумісні з антигенами гранулоцитів.

2.2.5 Переливання лімфоцитів

Переливання зрілих донорських лімфоцитів Т (DLI – *Donor Lymphocyte Infusion)* здійснюється для профілактики посттрансплантаційної мінімальної залишкової хвороби (MRD), лікування цієї хвороби або запобігання її рецидивам (17, 20). Хоча надто раннє (до 3-х місяців після трансплантації) переливання навіть невеликого числа лімфоцитів може спричинити тяжку хворобу GvH («трансплантат проти хазяїна»), більш пізнє переливання – навіть у дозі 1–5 х 10^6/кг маси тіла – може бути корисною терапевтичною дією, і реакція GvHD буде незначною. Лімфоцити донора містять широкий спектр алореактивних клітин, які можуть відіграти роль у боротьбі із залишковими лейкемічними клітинами.

Показанням до DLI є новоутворення, що розвиваються повільно. Це має місце у випадку хронічної фази мієлоїдної лейкемії (CML – *Chronic Myeloid Leukemia),* а також множинної мієломи (MM – *Multiple Myeloma)* і хронічного лімфолейкозу (CLL – *Chronic Lymphocytic Leukemia).* Кращі ефекти дає переливання донорських лімфоцитів, попередньо активованих *in vitro* за допомогою стимулювальних кульок з анти-CD3/ анти-CD4, що веде до поліклональної експансії лімфоцитів Т, призначених до переливання. Альтернативним засобом, що збільшує імунну відповідь «трансплантат проти лейкемії» (GvL – *Graft versus Leukemia)* через перелиті лімфоцити, є одночасна подача інтерферону альфа або застосування спеціальних вакцин, які містять антигени новоутворення (9). Подробиці щодо числа клітин, що мають переливатися в межах процедури DLI, визначаються для трансплантаційних центрів правилами Європейського товариства трансплантації кісткового мозку.

Іншою формою переливання лімфоцитів є переливання зібраних від донора клітин, що заморожуються та зберігаються для можливого пізнішого використання за так званою методикою «back up». Вони можуть бути перелиті у разі недостатності продукування клітин кровотворною системою після трансплантації – як за сценарієм «ауто-», так і «ало-». У

таких випадках число пересаджуваних клітин залежить від того, скільки клітин вдалося зібрати під час їх мобілізації з циркулюючої крові або під час узяття кісткового мозку. Дуже часто ця маніпуляція дозволяє достатньою мірою посилити гематопоетичний потенціал кісткового мозку. Переливання вимагає попереднього розмороження зібраного резерву клітин. Усі дії і в цьому випадку відбуваються згідно з трансплантаційними процедурами.

2.3. Показання до переливання тромбоцитів

2.3.1 Фізіологічні функції тромбоцитів.

Тромбоцити – дрібні зернисті клітини діаметром 2–4 μм та об'ємом 5–10 μм^3, при цьому виявлено, що свіжоутворені тромбоцити більші за ті, що вже якийсь час перебувають у циркулюючій крові. Тромбоцити утворюються з фрагментів цитоплазми мегакаріоцитів, вони позбавлені клітинного ядра і мають форму плаского диска. Середній період життя тромбоцитів становить 8–10 днів. Після цього вони усуваються з крові через ретикуло-ендотеліальну (фагоцитарну) систему. У здорових людей в популяції число тромбоцитів коливається в досить широких межах – 150–450 тис на 1 мм^3 крові. Близько 30% тромбоцитів перебуває у селезінці (24). Утворення тромбоцитів регулюється колонієтвірними факторами, які контролюють вироблення мегакаріоцитів. Клітинна оболонка тромбоцита складається з трьох шарів із численними канальцями, що служать для проникання речовин, які вивільнюються із внутрішньотромбоцитарних зернистостей. Зовнішній шар оболонки становить плівка, багата на глікопротеїни, які відіграють роль рецепторів щодо факторів, котрі активують і гальмують активність тромбоцитів. Основний зріз клітинної оболонки складається з подвійного шару фосфоліпідів, який містить мембранні білки. Клітинна оболонка тромбоцита виконує важливу роль у транспортувальних процесах, а також бере участь у процесах адгезії та виділення. Крім того, вона відіграє роль у процесі згортання крові, оскільки є джерелом ліпідів – активаторів цього процесу.

Тромбоцитарна цитоплазма містить фактор згортання XIII та тромбоцитопохідний фактор зростання клітин ендотелію, іони кальцію, а також ензими, що керують перетвореннями арахідонової кислоти та накопичуються у системі канальців. Всередині тромбоцитів, крім лізосом та невеликої кількості мітохондрій, знаходяться зернистості двох типів:

1) зернистості альфа – ті, що містять тромбоцитарний фактор згортання III, фактори зростання, тромбоспондин, фібриноген, фактор фон Віллебранда;

2) густі зернистості – ті, що містять ADP, ATP, серотонін і гістамін, а також іони кальцію. У процесі активації тромбоцитів вміст цих зернистостей вивільнюється.

Основною функцією тромбоцитів є участь у процесах згортання крові та захист ендотелію судин. За участю тромбоцитів утворюється гемостатичний

корок у місці пошкодження судинного ендотелію. Наступні етапи наростання гемостатичного корку такі: адгезія тромбоцитів до субендотеліального шару, активація тромбоцитів, яка змінює форму клітини, вивільнення компонентів зернистостей альфа, густих зернистостей та лізосом, генерація тромбоксану A_2, перетворення глікопротеїнів, готовність фосфоліпідів на поверхні тромбоцитів до реакції згортання крові та агрегація. Утворений таким чином тромбоцитарний корок далі зміцнюється волокнами фібрину (18, 68).

Першим етапом тромбоцитарного гемостазу є адгезія – саме так називають здатність тромбоцитів прилягати до інших поверхонь. У випадку пошкодження кровоносної судини факторами адгезії є насамперед волокна колагену, фібронектин, ламінін та вітронектин. Суттєвий вплив на адгезію тромбоцитів справляють реологічні властивості крові. В умовах протоку крові, типового для великих судин, тромбоцити зв'язуються безпосередньо з вищезгаданими білками. У дрібних судинах необхідною сполучною ланкою між тромбоцитами та білками позаклітинної матриці є фактор фон Віллебранда.

Наступною фазою є активація тромбоцитів, яка виникає в результаті адгезії до позаклітинної матриці та дії агоністів. Вона спричиняє вивільнення речовин, уміщених у зернистостях, подальше збудження тромбоцитів, ключову роль у якому відіграють метаболічні шляхи, ініційовані гідролізом мембранних фосфоліпідів. Велике значення у процесі згортання крові мають також мікрочастинки, що відщеплюються від активованих тромбоцитів. На їхній поверхні виявлено загущення прокоагуляційних фосфоліпідів. Агрегація тромбоцитів є черговим етапом тромбоцитарного гемостазу: це властивість тромбоцитів об'єднуватися в більші конгломерати і взаємодіяти між собою. Умовою агрегації є утворення фібриногенних місточків між тромбоцитами

Тромбоцити справляють також судинорухoвий вплив, спричиняючи скорочення судин у місці їхнього пошкодження, що обмежує крововтрату. Це відбувається завдяки вивільненню з тромбоцитів речовин, що звужують судини: адреналіну, норадреналіну, серотоніну, а також тромбоксану A_2.

Участь тромбоцитів в активації згортання крові полягає в набутті тромбоцитарними фосфоліпідами готовності до реакції згортання крові. Під впливом активуючих факторів фосфоліпіди піддаються експозиції на поверхні мембрани, і це, після утворення комплексу з факторами VIIIa, IXa та X, уможливлює активацію фактора X. Так само на поверхні тромбоцитів утворюється комплекс протромбінази в результаті взаємодії факторів Xa і Va, а також тромбоцитарних фосфоліпопротеїнів. Обидві ці реакції вимагають присутності іонів кальцію (18, 24).

2.3.2 Характеристика тромбоцитів і його різновиди.

Тромбоцити отримують двома методами: з цільної крові та з використанням клітинних сепараторів. Концентрат тромбоцитів, отриманий з цільної крові, містить 0,45–0,95 х 10^{11} тромбоцитів, завішених у 50–60 мл плазми або збагачувального розчину; тромбоцити, отримані з використанням

клітинного сепаратора, містить > 2 х 10^{11} тромбоцитів, завішених у 200–300 мл плазми або збагачувального розчину. Крім того, у концентраті знаходиться невеликий об'єм антикоагулянту, еритроцитів, плазми та лейкоцитів, які самі по собі не відіграють жодної терапевтичної ролі і не впливають на клінічну ефективність тромбоцитарних концентратів.

Тромбоцити із цільної крові отримують із багатої на тромбоцити плазми або з лейкоцитарно-тромбоцитарних плівок, які відділяються від крові після її відповідного центрифугування (39).

– **Тромбоцити, отримані із багатої на тромбоцити плазми**. Це компонент крові, отриманий у результаті відповідного центрифугування однієї донації цільної крові об'ємом 450 мл ± 10%. Одна одиниця концентрату тромбоцитів містить 0,45–0,95 х 10^{11} тромбоцитів, завішених у 50–60 мл плазми або збагачувального розчину. Крім того, вона містить 0,05–0,2 х 10^{9} лейкоцитів та 0,2–1,0 х 10^{9} еритроцитів.

– **Тромбоцити, отримані із лейкоцитарно-тромбоцитарної плівки**. Це компонент крові, отриманий з однієї донації цільної крові об'ємом 450 мл ± 10%. Одна одиниця концентрату тромбоцитів містить > 0,6 х 10^{11} тромбоцитів, завішених у 50–60 мл плазми або збагачувального розчину. Концентрат також містить 0,05–0,2 х 10^{9} лейкоцитів та 0,2–1,0 х 10^{9} еритроцитів.

– **Злитий концентрат тромбоцитів**. Цей компонент являє собою тромбоцити з 4–8 одиниць цільної крові, поєднані в одному контейнері. Злитий концентрат тромбоцитів містить 3–5 х 10^{11} тромбоцитів, а також різноманітні кількості лейкоцитів та еритроцитів.

– **Тромбоцити, отримані шляхом аферезу**. Це тромбоцити, одержані автоматичним методом із використанням клітинного сепаратора в процесі аферезу від одного донора. Залежно від різновиду використовуваного сепаратора, концентрат містить 2–8 х 10^{11} тромбоцитів. Від типу апарата і використовуваного набору для аферезу залежить міра лейкоцитарних та еритроцитарних забруднень.

– **Промиті тромбоцити**. Цей компонент одержують так: зі злитого концентрату тромбоцитів або концентрату тромбоцитів, отриманого шляхом аферезу, вилучають плазму, промивають концентрат і завішують у 0,9% розчині NaCl. Промивання тромбоцитів має на меті усунення білків плазми. Під час процедури промивання частково усуваються також лейкоцити. Число тромбоцитів може зменшитися на 20–30% у порівнянні з початковими концентратами.

– **Тромбоцити, збіднені на лейкоцити**. Цей компонент одержують шляхом вилучення більшості лейкоцитів зі злитого концентрату тромбоцитів або концентрату тромбоцитів, отриманого шляхом аферезу. Число лейкоцитів не може перевищувати 1 х 10^{6} клітин у компоненті. Вилучення лейкоцитів за допомогою фільтрів спричиняється до втрати 5–15% тромбоцитів.

– **Опромінені тромбоцити**. Це може бути концентрат тромбоцитів будь-якого різновиду, підданий дії іонізуючого випромінювання дозою 25 Gy, яка є достатньою, щоб запобігти проліферації перелитих лімфоцитів. Опромінення не впливає на імуногенні властивості лейкоцитів і не запобігає імунізації антигенами HLA. Опромінення концентрату тромбоцитів не змінює його терміну придатності.

– **Заморожені тромбоцити**. Це отриманий мануальним чи автоматичним методом концентрат тромбоцитів, до якого додають кріозахисну рідину і заморожують. Такі концентрати зберігаються при температурі нижчій від –80°С. Перед клінічним використанням тромбоцити розморожують, промивають і завішують у сумісній за групою плазмі або у плазмозамінному розчині.

– **Реконструйовані тромбоцити**. Це компонент крові, отриманий із завішеного у відповідній плазмі концентрату тромбоцитів і призначений бути компонентом для універсального застосування. Реконструйовані тромбоцити отримують шляхом вилучення плазми зі злитого концентрату тромбоцитів або концентрату тромбоцитів, отриманого шляхом аферезу, після чого тромбоцити завішують у плазмі групи АВ або плазмі, сумісній із групою крові реципієнта. Кожен такий концентрат має містити мінімум 3 х 10^{11} тромбоцитів.

– **Концентрат тромбоцитів у плазмозамінному розчині**. Це компонент крові, отриманий з цільної крові об’ємом 450 мл ± 10% або шляхом аферезу, після чого з нього вилучено частину плазми і завішено у збагачувальному розчині. Кількість тромбоцитів у концентраті не повинна бути нижчою від 3 х 10^{11}.

– **Тромбоцити після редукції біологічних хвороботворних факторів**. Це отриманий мануальним чи автоматичним методом компонент крові, підданий процедурі редукції біологічних хвороботворних факторів. Метою процесу є виключення ризику перенесення хвороботворних факторів.

2.3.3 Мета переливання, доза компонента і очікуваний терапевтичний ефект

Переливання тромбоцитів застосовують для профілактики та лікування кровотеч, пов’язаних із тромбоцитопенією. Воно може принести користь лише в тих випадках, коли кількість тромбоцитів у хворого є недостатньою або коли його тромбоцити відзначаються функціональними пошкодженнями. Отже, показання до переливання концентрату тромбоцитів залежать від кількості та функціональних характеристик тромбоцитів хворого, від патофізіології кровотечі, факторів ризику кровотечі, а також від основного захворювання.

У таблиці 2.10 подано класифікацію кровотеч згідно з ВООЗ.

Таблиця 2.10

Класифікація кровотеч згідно з ВООЗ

Ступінь інтенсивності	Клінічні симптоми

кровотечі	
1°	Гематома, шкірні крововиливи, кровотеча з ясен
2°	Кровотеча невеликої інтенсивності, що не вимагає переливання концентрату еритроцитів
3°	Кровотеча, що вимагає компенсації еритроцитів
4°	Кровотеча, що загрожує життю

Профілактичні переливання тромбоцитів застосовують для того, щоб зменшити ризик кровотечі, яка загрожує життю.

Кількість тромбоцитів у хворих із тромбоцитопенією, яка є достатньою підставою для хірургічного втручання або інвазивного діагностичного обстеження, має бути визначена не пізніше ніж за 12 годин перед процедурою.

Швидкість відтворення кількості тромбоцитів при тромбоцитопенії є вищою у хворих після спленектомії і нижчою у випадку гіперспленізму. Зменшена швидкість зростання кількості тромбоцитів спостерігається також у станах їх підвищеного виснаження (сепсис, розсіяна внутрішньосудинна коагулопатія, наявність антитіл проти тромбоцитарних антигенів).

Час виживання тромбоцитів після переливання значно коротший у хворих з імунним руйнуванням тромбоцитів.

Для оцінки ефективності переливання тромбоцитів необхідне клінічне спостереження за тим, чи припинилася кровотеча і чи відсутні свіжі підшкірні та слизові крововиливи. Крім того, оцінюють абсолютне зростання кількості тромбоцитів.

Абсолютне зростання кількості тромбоцитів (API – Absolute Platelet Increment) = кількість тромбоцитів після переливання – кількість тромбоцитів до переливання

Абсолютне зростання кількості тромбоцитів є достатнім, коли становить 10 х 10^9/л через 1 годину після завершення переливання або 5 х 10^9/л через 24 години після завершення переливання.

Зростання кількості тромбоцитів залежить також від кількості тромбоцитів у компоненті крові, що переливається, а крім того, від зросту та маси хворого, тому рекомендують обраховувати процентне зростання кількості тромбоцитів.

Зазвичай через 1 годину після переливання 2/3 тромбоцитів залишаються у кровообігу, а решта затримується в селезінці; з огляду на це в людей без гіперспленізму очікуване процентне зростання кількості тромбоцитів має становити близько 60%, а в людей після спленектомії – навіть до 100%. Достатнім визнається 40% зростання кількості тромбоцитів після переливання.

Процентне зростання кількості тромбоцитів (PPR – Percent Platelet Recovery)

$$\frac{\textbf{Кількість тромбоцитів після переливання } (10^{11}) - \textbf{кількість тромбоцитів до переливання} \times \textbf{маса тіла (кг)} \times 0{,}075^{(1)}}{\textbf{Кількість перелитих тромбоцитів } (10^{11})} \times 100\%$$

[1)] об'єм крові 75 мл/кг маси тіла

Зазвичай при оцінці ефективності переливання концентратів тромбоцитів рекомендується застосовувати скоригований показник зростання кількості тромбоцитів після переливання.

Скоригований показник зростання (CCI – Corrected Count Increment)

$$\frac{\textbf{Кількість тромбоцитів після переливання } (10^{11}) - \textbf{кількість тромбоцитів до переливання} \times \textbf{поверхня тіла*}}{\textbf{Кількість перелитих тромбоцитів } (10^{11})}$$

* поверхня тіла ($м^2$)

Переливання тромбоцитів є терапевтично ефективним, якщо скоригований показник зростання перевищує 7,5 х 10^9/л через 1 годину після переливання, а неефективним – якщо CCI нижчий від 7,5 х 10^9/л через 1 годину після переливання. Низькі значення скоригованого показника посттрансфузійного зростання тромбоцитів через 1 годину після переливання свідчать про імунні причини руйнування тромбоцитів.

У будь-якому випадку тромбоцитопенії слід насамперед виключити псевдотромбоцитопенію. Для цього слід визначити число тромбоцитів на матеріалі зразка крові, взятого на цитрат натрію.

Рекомендують одноразове переливання 1 одиниці концентрату тромбоцитів із цільної крові на 10 кг маси тіла (зазвичай це 4–6 одиниць) або 1 одиниці концентрату тромбоцитів, отриманого шляхом аферезу. Доза компонента має спричинити зростання кількості тромбоцитів 30–50 х 10^9/л у хворого з поверхнею тіла 1,8 $м^2$.

2.3.4 Детальні показання до переливання тромбоцитів

Лікувальною метою переливання тромбоцитів є збереження гемостазу в тих хворих, у яких виявлено тромбоцитопенію або порушення функцій тромбоцитів. Частота переливань і профілактичні дози застосовуваних концентратів тромбоцитів мають визначатися індивідуально, з урахуванням клінічної ситуації та факторів, які можуть впливати на терапевтичний ефект, тобто брати до уваги саму лише кількість тромбоцитів буде недостатньо. В літературі можна знайти лише кілька описів проспективних клінічних досліджень щодо оптимального застосування концентратів тромбоцитів.

Силу показань ми в даній праці визначаємо на підставі доступних результатів клінічних досліджень та опублікованих експертних висновків.

2.3.5 Переливання тромбоцитів пацієнтам із новоутвореннями

Хворі з хронічною тромбоцитопенією. До цієї групи належать хворі з хронічною тромбоцитопенією, спричиненою пригніченням вироблення тромбоцитів кістковим мозком унаслідок зменшення числа мегакаріоцитів (наприклад, апластична анемія, мієлодиспластичний синдром, спадкова тромбоцитопенія).

У хворих з апластичною анемією та супровідною тромбоцитопенією не виявлено ускладнень у вигляді серйозних кровотеч, якщо рішення про переливання концентрату тромбоцитів було ухвалене в таких ситуаціях:

1) профілактичне переливання при кількості тромбоцитів < 10 х 10^9/л;

2) кількість тромбоцитів перевищує 10 х 10^9/л, але в анамнезі недавня кровотеча або температура тіла понад 38°С;

3) кількість тромбоцитів перевищує 10 х 10^9/л, але наявна потужна кровотеча (3° за ВООЗ) або планується хірургічне втручання.

Відсутні наукові докази щодо користі переливання концентратів тромбоцитів із метою запобігання кровотечам, якщо кількість тромбоцитів перевищує 10 х 10^9/л. Виявлено, що у хворих із гострою лейкемією ризик потужної кровотечі є аналогічним незалежно від того, яку кількість тромбоцитів ми беремо як граничну, ухвалюючи рішення про переливання, – 10 х 10^9/л чи 20 х 10^9/л.

Таблиця 2.11

Рекомендації щодо переливання концентратів тромбоцитів хворим із хронічною тромбоцитопенією

Рекомендація	**Сила аргументу**
Кровотеча 3° або 4° згідно з ВООЗ як клінічний симптом	1B
Перед хірургічним втручанням	1C
Із профілактичною метою, якщо кількість тромбоцитів < 10 х 10^9/л	2B

Хворі з прискореним руйнуванням тромбоцитів. До цієї групи належать хворі з тромбоцитопенією внаслідок імунного або неімунного руйнування тромбоцитів. У літературі відсутні результати проспективних досліджень, які б стосувалися профілактичного переливання концентратів тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією імунного походження. Переливати цим хворим тромбоцити рекомендують лише у випадках кровотеч, що загрожують життю (4° згідно з ВООЗ), а терапевтичного ефекту можна досягти лише після застосування великих доз – кількість тромбоцитів у концентраті має становити 4,0 х 10^{11}. Дуже важливим є також паралельне фармакологічне

лікування – великими дозами глікокортикостероїдів або внутрішньовенних імуноглобулінів.

Якщо йдеться про хворих із гемолітично-уремічним синдромом або з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою, то переливання їм концентрату тромбоцитів досі вважається контроверсійним, навіть якщо наявна кровотеча як клінічний симптом. Те саме стосується хворих із прискореним руйнуванням тромбоцитів унаслідок розсіяної внутрішньосудинної коагулопатії (DIC) або сепсису, хоча в цих випадках усе-таки рекомендують застосовувати концентрати тромбоцитів, якщо наявна серйозна кровотеча.

Таблиця 2.12

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із прискореним руйнуванням тромбоцитів

Рекомендація	**Сила аргументу**
Тромбоцитопенія імунного походження – тільки у випадку кровотечі 4° згідно з ВООЗ	2C
Хворі з гемолітично-уремічним синдромом або з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою – тільки у випадку неефективності інших терапевтичних методів	2C
Хворі із сепсисом та з розсіяною внутрішньосудинною коагулопатією (DIC) – тільки у випадку кровотечі 3° або 4° згідно з ВООЗ	2C

Хворі з пригніченим тромбоцитопоезом унаслідок новоутворення, застосування хіміотерапії та/або радіотерапії. Це хворі з тромбоцитопенією внаслідок пригніченого мегакаріоцитопоезу, спричиненого хворобою чи її лікуванням, без додаткових факторів ризику кровотечі. Кількість тромбоцитів $\leq$ 10 x 10^9/л рекомендується брати як граничну, при якій слід ухвалити рішення про профілактичне переливання концентрату тромбоцитів.

Ухвалюючи рішення про застосування тромбоцитів у випадку дітей, слід, окрім кількості тромбоцитів, узяти до уваги фактори ризику кровотечі, особливо рухову активність дитини і небезпеку травми.

Лише в нечисленних опублікованих працях ідеться про клінічні дослідження стосовно профілактичного переливання тромбоцитів та їх дози у випадку хворих після трансплантації кровотворних клітин. У таких хворих кровотеча часто виникає з причини посттрансплантаційних ускладнень. Проте у стабільних хворих кількість тромбоцитів 10 x 10^9/л широко беруть як граничну.

Для хворих із пухлинами і тромбоцитопенією, які проходили радіо- або хіміотерапію, рекомендується застосовувати таку саму граничну кількість тромбоцитів, хоча сильні аргументи, які б підтверджували цю рекомендацію,

відсутні. У разі виявлення в цих хворих ускладнень у вигляді кровотеч 3° або 4° згідно з ВООЗ гранична кількість тромбоцитів, при якій стає необхідним переливання концентрату тромбоцитів, становить > 50 х 10^9/л.

Таблиця 2.13

Рекомендації щодо концентратів тромбоцитів хворим із пригніченим тромбоцитопоезом

Рекомендація	**Сила аргументу**
Із профілактичною метою для хворих із гострою лейкемією при кількості тромбоцитів 10 х 10^9/л або у разі появи кровотечі (геморагічний діатез)	1А
Із профілактичною метою для дітей із гострою лейкемією без ризику травми, при кількості тромбоцитів 10 х 10^9/л або у разі геморагічного діатезу	1С
Для хворих після трансплантації кровотворних клітин, якщо в них не виявлено ускладнень, при кількості тромбоцитів 10 х 10^9/л або у разі геморагічного діатезу	1С
Для хворих із пухлинами при кількості тромбоцитів 10 х 10^9/л або у разі геморагічного діатезу	1С

Хворі з пригніченим тромбоцитопоезом і ризиком кровотеч. Ця група охоплює хворих, у яких тромбоцитопоез пригнічений, а крім того, наявні додаткові фактори ризику кровотечі. Є певні фактори ризику ускладнень у вигляді тяжкої кровотечі у випадку хворих із гематологічними захворюваннями, а також хворих із пухлинами і тромбоцитопенією після фармакологічного лікування. Особливим фактором ризику тяжкої кровотечі в дітей є їхня фізична активність і пов’язана з цим можливість травми. Фактори ризику подано в таблиці 2.14

Таблиця 2.14.

Фактори ризику кровотечі у випадку хворих із тромбоцитопенією

– бактеріальні або вірусні інфекції – ускладнення внаслідок хвороби або застосованого лікування (наприклад, «трансплантат проти господаря» – температура тіла понад 38°С – збільшене число лейкоцитів – плазматичний геморагічний діатез – раптове падіння кількості тромбоцитів – некротичного характеру зміни в тканинах – ліки, що пригнічують функції тромбоцитів (похідні ацетилсаліцилової кислоти, антидепресанти, антагоністи рецептора ADP (аденозиндифосфату), блокери рецепторів GP II/IIIA) – антитромботичні препарати (антикоагулянти орального вжитку, гепарини)

У випадку хворих цієї групи рішення про профілактичне переливання концентрату тромбоцитів слід ухвалювати при кількості тромбоцитів 20 х 10^9/л.

Таблиця 2.15

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із пригніченим тромбоцитопоезом та ризиком кровотеч

Рекомендація	**Сила аргументу**
Хворі з кількістю тромбоцитів 20 х 10^9/л та додатковими факторами ризику кровотечі	2С
У разі виявлення геморагічного діатезу	1С

Переливання тромбоцитів під час масштабного переливання крові. У випадку масивної кровотечі може розвинутися тромбоцитопенія, спричинена розрідженням крові внаслідок масштабних переливань еритроцитів. Рішення про переливання концентрату тромбоцитів ухвалюють з урахуванням кількості та функціонального стану тромбоцитів, міри втрати крові і тяжкості кровотечі. У разі кровотечі, що загрожує життю, ризику пошкодження органів, кровотечі, що вимагає переливання > 10 одиниць концентрату еритроцитів кількість тромбоцитів слід підтримувати на рівні 100 х 10^9/л, без огляду на причину кровотечі. Результати досліджень та експертні висновки промовляють на користь саме такої величини у випадку хворих із політравмами, ускладненими пошкодженням центральної нервової системи. У клінічній практиці в разі масштабних переливань можна досягти оптимального гемостазу, переливаючи 1 одиницю концентрату тромбоцитів на 1 одиницю еритроцитів. Переливання рекомендується також у випадку, коли хворий паралельно проходить лікування інгібіторами агрегації тромбоцитів.

Кровотечі, що не вимагають переливання концентрату еритроцитів, 1° або 2° згідно з ВООЗ, зазвичай не є показанням до застосування тромбоцитів.

Таблиця 2.16

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів під час масштабного переливання крові

Рекомендація	**Сила аргументу**
Лікування коагулопатії у випадку кровотечі, що загрожує життю, якщо кількість тромбоцитів становить < 100 х 10^9/л	1А
Після переливання більш як 10 одиниць концентрату еритроцитів, з метою профілактики коагулопатії	1А

Переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проводяться хірургічні втручання. Хворі з правильною функцією тромбоцитів та їх кількістю понад 50 х 10^9/л, що проходять хірургічні процедури, ризик кровотечі в яких відповідає різновиду втручання, не

вимагають компенсаторного переливання концентрату тромбоцитів (57). Хірургічні процедури з низьким ризиком кровотечі, під час яких гемостаз досягається шляхом перетискання периферійних судин, можна здійснювати при кількості тромбоцитів 20–50 х 10^9/л. Переливання концентрату тромбоцитів перед хірургічною процедурою показано тоді, коли кількість тромбоцитів < 20 х 10^9/л і є ризик кровотечі. Іноді рекомендують переливання концентрату тромбоцитів перед запланованим серйозним хірургічним втручанням, якщо кількість тромбоцитів є нижчою від 50 х 10^9/л, а також – у випадку деяких акушерських процедур (кесарів розтин, перинатальне видалення матки) – при кількості тромбоцитів < 80 х 10^9/л. Хворі з кількістю тромбоцитів 50–100 х 10^9/л потребують моніторингу кількості тромбоцитів перед хірургічною процедурою та після неї. У випадку процедур з особливо високим ризиком кровотечі (наприклад, нейрохірургічні або офтальмолого-хірургічні процедури) рекомендується підтримувати кількість тромбоцитів на рівні 100 х 10^9/л. Не рекомендують профілактичного переливання концентрату тромбоцитів хворим, яких готують до кардіохірургічних втручань, що планується виконувати із застосуванням екстракорпоральної циркуляції крові, за винятком випадків тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів < 20 х 10^9/л. Таким хворим рекомендують переливати концентрат тромбоцитів після завершення хірургічної процедури (23, 44).

Хворим із порушеннями функцій тромбоцитів та кровотечею рекомендується переливання концентрату тромбоцитів при кількості тромбоцитів 50 х 10^9/л і продовжувати застосовувати цей компонент до часу досягнення гемостазу.

При епідуральній анестезії рекомендують брати граничну кількість тромбоцитів > 80 х 10^9/л. При нижчих значеннях слід розглянути можливість альтернативного методу анестезії. При субарахноїдальній анестезії гранична кількість тромбоцитів становить 50 х 10^9/л.

У випадку набутих порушень функцій тромбоцитів (уремія, антитромбоцитарне лікування, екстракорпоральна циркуляція крові) не можна ухвалювати рішення про переливання концентратів тромбоцитів на підставі кількості тромбоцитів у циркулюючій крові. В таких ситуаціях слід брати до уваги клінічну схильність до кровотечі. В індивідуальних випадках може бути показане одночасне лікування антифібринолітичними препаратами або десмопресином. Якщо це можливо, слід перервати лікування інгібіторами агрегації тромбоцитів. Хворим, які з медичних причин не можуть тимчасово відкласти це лікування, слід перед хірургічною процедурою, особливо якщо це процедура з високим ризиком кровотечі, перелити концентрат тромбоцитів.

Таблиця 2.17

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять хірургічні процедури

Рекомендація	Сила

	аргументу
Профілактичні переливання перед незначними хірургічними втручаннями, якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л або спостерігається кровотеча, спричинена порушеннями функцій тромбоцитів	2С
Профілактичні переливання перед значними хірургічними втручаннями та втручаннями з великим ризиком кровотечі, якщо кількість тромбоцитів становить < 50 х 10^9/л	2С
Профілактичні переливання перед деякими акушерськими процедурами (кесарів розтин, перинатальне видалення матки) з особливо високим ризиком кровотечі, якщо кількість тромбоцитів становить < 80 х 10^9/л	2С
Профілактичні переливання перед процедурами з особливо високим ризиком кровотечі (операції центральної нервової системи, операції очей), якщо кількість тромбоцитів становить < 100 х 10^9/л	1С
У кардіохірургії в разі посиленої післяопераційної кровотечі або якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л	2С
Профілактичні переливання перед епідуральною анестезією, якщо гранична кількість тромбоцитів становить 80 х 10^9/л	1С
Профілактичні переливання перед субарахноїдальною анестезією, якщо гранична кількість тромбоцитів становить 50 х 10^9/л	1С

2.3.5 Переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять інвазивні діагностичні процедури.

Люмбальна пункція. Ризик кровотечі при люмбальній пункції невеликий. Однак з огляду на серйозні наслідки кровотечі в області спинного мозку більшість експертів рекомендує, кваліфікуючи хворих до цієї процедури, брати граничну кількість тромбоцитів ≤ 50 х 10^9/л. У випадку невідкладної діагностики достатньою вважається кількість тромбоцитів 20 х 10^9/л, за умови відсутності інших факторів кровотечі.

У випадку хворих із тяжким сепсисом, яким люмбальна пункція абсолютно необхідна для підтвердження діагнозу, наприклад, у разі підозри на менінгококовий сепсис, процедура пункції здійснюється без огляду на кількість тромбоцитів. Утім, якщо ця кількість становить < 10 х 10^9/л, слід перелити концентрат тромбоцитів. Переливання рекомендується також у випадку, коли хворий паралельно проходить лікування інгібіторами агрегації тромбоцитів. Якщо в лікуванні застосовуються тільки похідні ацетилсаліцилової кислоти, то, з огляду на невеликий ризик кровотечі, виконати люмбальну пункцію можна.

Таблиця 2.18

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять люмбальну пункцію

Рекомендація	Сила аргументу
Переливати тромбоцитів перед виконанням люмбальної пункції, якщо кількість тромбоцитів становить ≤ 50 х 10^9/л	1С
Із профілактичною метою переливати тромбоцити хворим, які паралельно проходять лікування інгібіторами агрегації тромбоцитів	2С

Біопсія печінки. Біопсію печінки без переливання концентратів тромбоцитів можна виконувати навіть хворим із тяжкою тромбоцитопенією. Однак рекомендується, щоб у випадку біопсії печінки кількість тромбоцитів становила > 50 х 10^9/л (8, 64).

Таблиця 2.19

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять біопсію печінки

Рекомендація	Сила аргументу
Із профілактичною метою переливати тромбоцити хворим, які проходять біопсію печінки, якщо кількість тромбоцитів становить < 50 х 10^9/л	1С

Пункція суглобів. У випадку хворих, які проходять пункцію суглобів, слід моніторити функціонування та кількість тромбоцитів. Клінічні дані, які б визначали безпечну граничну кількість тромбоцитів при процедурах цього характеру, відсутні. Рекомендується показник кількості тромбоцитів > 20 х 10^9/л, якщо не виявлено схильності до кровотечі або порушень функцій тромбоцитів.

Таблиця 2.20

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять пункцію суглобів

Рекомендація	Сила аргументу
Хворому, якому призначено пункцію суглобів, слід перелити тромбоцити, якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л	2С

Щелепно-лицьова хірургія. У випадку хворих із тромбоцитопенією, які проходять операції зі сфери щелепно-лицьової хірургії, слід уважно моніторити кількість та функціонування тромбоцитів. Наразі бракує досліджень, які б визначали безпечний мінімальний поріг показника тромбоцитів перед такими операціями. Рекомендується підтримувати кількість тромбоцитів на рівні 20 х 10^9/л, якщо наявна ймовірність кровотечі. У випадку видалення зуба або іншої хірургічної маніпуляції показник тромбоцитів має становити > 50 х 10^9/л.

При більшості стоматологічних втручань у випадку кровотечі достатньо буде застосувати транексамову кислоту та/або фібринову пов'язку. Десмопресин показаний при порушеннях функціонування тромбоцитів та хворобі фон Віллебранда.

Таблиця 2.21

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять операції із ділянки щелепно-лицьової хірургії

Рекомендація	**Сила аргументу**
Перед стоматологічними втручаннями слід перелити тромбоцитів, якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л та наявна ймовірність кровотечі	2С

Гастроскопічні процедури. Навіть хворим із серйозною тромбоцитопенією гастроскопічні процедури можуть проводитись без переливання концентратів тромбоцитів.

Таблиця 2.22

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять гастроскопічні процедури

Рекомендація	**Сила аргументу**
Перед гастроскопічними процедурами та супровідною біопсією слід перелити концентрат тромбоцитів, якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л	1С

Якщо запланована біопсія, то рекомендується переливання тромбоцитів у випадку, коли їхня кількість є меншою від 20 х 10^9/л, при цьому додаткових факторів ризику кровотечі немає.

Хворим, які проходять лікування антитромбоцитарними препаратами, рекомендовано переливати концентрат тромбоцитів лише в разі появи кровотечі.

Бронхоскопія з біопсією. Процедуру бронхоскопії хворим із тромбоцитопенією можна проводити без переливання концентратів тромбоцитів. Переливання тромбоцитів показане, якщо їхня кількість є меншою від 20 х 10^9/л, а у випадку бронхоскопії з біопсією – якщо вона менша від 50 х 10^9/л.

Профілактичне переливання концентрату тромбоцитів рекомендується в екстрених ситуаціях і для хворих, які проходять лікування антитромбоцитарними препаратами.

Таблиця 2.23

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять гастроскопічні процедури

Рекомендація	**Сила аргументу**

Перед виконанням бронхоскопії слід перелити тромбоцити, якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л	1С
Хворим із кількістю тромбоцитів < 50 х 10^9/л, для яких запланована бронхоскопія з біопсією, слід перелити концентрат тромбоцитів	1С

Ангіографія. Ангіографію можна здійснювати, якщо показник тромбоцитів становить як мінімум 20 х 10^9/л: це дозволяє уникнути кровотечі в місці проколу. Якщо цей показник є нижчим, показане переливання концентрату тромбоцитів з метою діагностики місця кровотечі або діагностики системи кровообігу. Не рекомендується переливати тромбоцити хворим, які проходять процедуру ангіографії з приводу гострого тромбозу артерій: переливання тромбоцитів може створити ризик тромбу. У таких ситуаціях переливання тромбоцитів рекомендується лише в разі появи посиленої кровотечі після процедури.

Таблиця 2.24

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять ангіографію

Рекомендація	**Сила аргументу**
Перед процедурою ангіографії (за винятком ангіографії з приводу гострого тромбозу артерій) слід перелити тромбоцити, якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л	2С

Біопсія кісткового мозку. Хворі з тромбоцитопенією, яких готують до біопсії кісткового мозку, не потребують переливання концентрату тромбоцитів, навіть якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л, однак необхідним є тривале натискання місця проколу, особливо після трепанобіопсії.

Таблиця 2.25

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, які проходять біопсію кісткового мозку

Рекомендація	**Сила аргументу**
Якщо кількість тромбоцитів становить > 10 х 10^9/л, профілактичне переливання концентрату тромбоцитів перед біопсією кісткового мозку необхідним не є	1С

Прокол центральних вен. Хворим, у яких нема високого ризику кровотечі, а кількість тромбоцитів становить > 10 х 10^9/л, можна здійснювати прокол центральних вен навіть без тромбоцитарної субституції. Хворі з ризиком кровотечі та кількістю тромбоцитів 20 х 10^9/л потребують профілактичного переливання концентрату тромбоцитів.

Таблиця 2.26

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із тромбоцитопенією, яким здійснюють прокол центральних вен

Рекомендація	**Сила аргументу**
Перед проколом центральних вен слід перелити тромбоцити хворим із тромбоцитопенією та ризиком кровотечі, якщо кількість тромбоцитів становить < 20 х 10^9/л	2С

Переливання тромбоцитів хворим із порушеннями функцій тромбоцитів. Згідно з практичною клінічною класифікацією дефектів функцій тромбоцитів (тромбоцитопатій) виділяють:

– первинні дефекти агрегації тромбоцитів: синдром Бернара-Сульє, тромбоцитарний тип хвороби фон Віллебранда;

– первинні дефекти адгезії тромбоцитів: тромбастенія Ґланцмана;

– порушення виділення тромбоцитарних зернистостей: синдром Германського-Пудляка, синдром Чедіака-Хіґасі, синдром сірих тромбоцитів, тромбоцитарний діатез квебекського типу;

– порушення секреції або трансдукції сигналів;

– набуті порушення, спричинені: ліками, уремією, цирозом печінки, моноклональними гаммапатіями та мієлопроліфераційними новоутвореннями.

Діагностика цих порушень найчастіше грунтується на клінічних даних дослідження агрегації тромбоцитів (під впливом різноманітних стимулюючих факторів) та їхньої адгезії, а останнім часом також на цитометричні і генетичні дослідження.

При лікуванні вроджених тромбоцитопенічних діатезів на фоні тромбоцитопатії може виникати необхідність переливання тромбоцитів, оскільки на сьогодні не існує результативних форм фармакологічної підтримки функцій тромбоцитів.

Показаннями до переливання є насамперед складні в лікуванні самовільні або посттравматичні кровотечі при порушеннях агрегації (синдром Бернара-Сульє) і адгезії тромбоцитів (тромбастенія Ґланцмана), а також порушеннях виділення тромбоцитарних зернистостей. Слід пам’ятати, що при синдромі Бернара-Сульє часто утворюються антитіла, які, зв’язуючись із перелитими тромбоцитами, послаблюють їхню дію. Наявність цих антитіл можна виявити агрегометром, який фіксує пригнічення агрегації (індукованої ристоцетином і фактором фон Віллебранда) тромбоцитів донора в присутності плазми реципієнта. Суттєвою проблемою є також імунізація антигенами системи HLA, оскільки створює необхідність застосування лише сумісного за цими антигенами компонента.

У випадку порушень виділення густих зернистостей переливання тромбоцитів мають застосовуватися для пацієнтів із кровотечами, що загрожують життю.

При тромбоцитарному діатезі квебекського типу пацієнти виявляють опірність до переливань тромбоцитів, тому такі переливання не мають сенсу. Проте певні позитивні результати у випадку кровотеч дає антифібринолітичне лікування.

При синдромах Германського-Пудляка та Чедіака-Хіґасі у випадку не надто серйозних кровотеч можна досягти покращення за допомогою десмопресину; при менструальних кровотечах – за допомогою контрацептивних препаратів; при більш серйозних кровотечах показані переливання тромбоцитів.

При тромбастенії Ґланцмана ризик кровотеч передбачити неможливо; тому навіть якщо симптоми тромбоцитопенічного діатезу відсутні, необхідно переливати тромбоцити перед кожною процедурою, яка може спричиняти кровотечі. Після хірургічних втручань переливання мають продовжуватися аж до появи чітких ознак загоювання ран. При цій хворобі, як і при інших порушеннях функцій тромбоцитів, особливо часто спостерігається посттрансфузійна імунізація (виробляються як антитіла анти-HLA, так і антитіла анти-GPIIb-IIIa), яка призводить до серйозних посттрансфузійних реакцій і змушує згортати подальше лікування тромбоцитами.

При синдромі Віскотта-Олдріча переливання концентратів тромбоцитів зумовлюються головним чином тромбоцитопенією, а порушення функцій тромбоцитів додатково погіршують ситуацію. Для переливання слід застосовувати тромбоцити, сумісні за антигенами системи HLA, а крім того, вони мають бути опромінені та ЦМВ-негативні.

Таблиця 2.27

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим із порушеннями функцій тромбоцитів

Рекомендація	**Сила аргументу**
Хворим із порушеннями функцій тромбоцитів слід переливати тромбоцити лише у випадку ризику кровотечі	2C
Хворим із діагностованою тромбастенією Ґланцмана, які виявляють опірність до переливань тромбоцитів, слід давати рекомбінований активований фактор VII	2C

Тромбоцитопатія, що супроводжує уремію, рідко коли потребує спеціального лікування, оскільки ефективна програма діалізу та підвищення концентрації гемоглобіну найчастіше через 1–2 тижні покращує функцію тромбоцитів. У разі відсутності терапевтичного ефекту, якщо у хворого виявиться геморагічний діатез або якщо він потребуватиме інвазійної медичної процедури, рекомендується переливання КТ. Однак слід узяти до уваги короткотривалість позитивного ефекту після переливання, оскільки перелиті тромбоцити опиняються в середовищі, яке завдає шкоди їхнім функціям. Те саме спостерігається у випадку тромбоцитопатії, що

супроводжує моноклональну гаммапатію, а також тяжку печінкову недостатність.

Переливання тромбоцитів у випадку сепсису. Хворим із тяжким сепсисом рекомендують переливати тромбоцити, якщо число їхніх власних тромбоцитів нижче від 5 х 10^9/л, без огляду на наявність чи відсутність симптомів кровотечі. Можна зважити необхідність переливання концентрату тромбоцитів, якщо число тромбоцитів хворого становить 5–30 х 10^9/л і водночас наявний суттєвий ризик кровотечі. Якщо цим хворим призначені інвазивні діагностичні процедури або хірургічні маніпуляції – показник тромбоцитів має перевищувати 50 х 10^9/л. Показання мають ураховувати етіологію тромбоцитопенії, порушення функцій тромбоцитів, ризик кровотечі, а також наявність інших супровідних хвороб.

Таблиця 2.28

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим у випадку сепсису

Рекомендація	**Сила аргументу**
Хворим із тяжким сепсисом слід переливати тромбоцити, якщо число їхніх власних тромбоцитів становить: – < 5 х 10^9/л, незалежно від наявності чи відсутності кровотечі; – 5–30 х 10^9/л у разі наявності суттєвого ризику кровотечі; – 50 х 10^9/л у разі призначення хірургічних втручань або інших інвазивних процедур	2D

Переливання тромбоцитів новонародженим. Показання до переливання тромбоцитів новонародженим базуються на кількості тромбоцитів, а також ураховують ризик кровотечі або вже наявну кровотечу.

1) Профілактичні переливання тромбоцитів при кількості тромбоцитів < 20–30 х 10^9/л. У випадку алоімунної тромбоцитопенії новонароджених застосовують промитий концентрат тромбоцитів матері або концентрат тромбоцитів від донорів, підібраних з урахуванням антигенів HPA-1, HPA-5 або інших антигенів HPA, залежно від типу несумісності (63, 68).

2) Профілактичні переливання тромбоцитів при кількості тромбоцитів 30–50 х 10^9/л – у таких випадках:

– якщо вага при народженні ≤ 1000 г – у перший тиждень життя;

– якщо у новонароджених із попередніх вагітностей спостерігалися внутрішньочерепні кровотечі;

– супровідні вроджені дефіцити факторів згортання крові;

– сепсис;

– виконання інвазивних медичних процедур.

3) Переливання концентратів тромбоцитів здійснюється новонародженим із кількістю тромбоцитів 50–100 х 10^9/л у випадку інтенсивної кровотечі.

4) Протипоказання до переливання тромбоцитів є кількість тромбоцитів > 100 х 10^9/л.

Таблиця 2.29

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів новонародженим

Рекомендація	**Сила аргументу**
Профілактичне переливання тромбоцитів у випадку алоімунної тромбоцитопенії новонароджених, при кількості тромбоцитів < 20–30 х 10^9/л	2C
Профілактичне переливання тромбоцитів при кількості тромбоцитів 30–50 х 10^9/л у таких випадках: – якщо вага при народженні ≤ 1000 г – у перший тиждень життя; – якщо у новонароджених із попередніх вагітностей спостерігалися внутрішньочерепні кровотечі; – супровідні вроджені дефіцити факторів згортання крові; – сепсис; – виконання інвазивних медичних процедур	2C
Інтенсивна кровотеча при кількості тромбоцитів 50–100 х 10^9/л	2C
Не слід переливати тромбоцитів при кількості тромбоцитів > 100 х 10^9/л	2C

2.3.6. Резистентність до перелитих тромбоцитів

Резистентність до перелитих тромбоцитів – це клінічний стан, коли після переливання концентрату тромбоцитів у реципієнта не спостерігається очікуваного зростання кількості тромбоцитів. Згідно з визначенням, резистентність до перелитих тромбоцитів діагностують, якщо після двох почергових переливань CCI (скоригований показник зростання числа тромбоцитів) у першу годину після переливання є меншим від 7500. Це явище спостерігається у 30–70% хворих.

Причини резистентності до перелитих тромбоцитів можуть бути такими:

– алоімунізація (найчастіше – до антигенів системи HLA класу I, рідше – до антигенів, специфічних для тромбоцитів, – HPA);

– спленомегалія;

– ДВС-синдром;

– лікування амфотерицином;

– сепсис;

– жар;

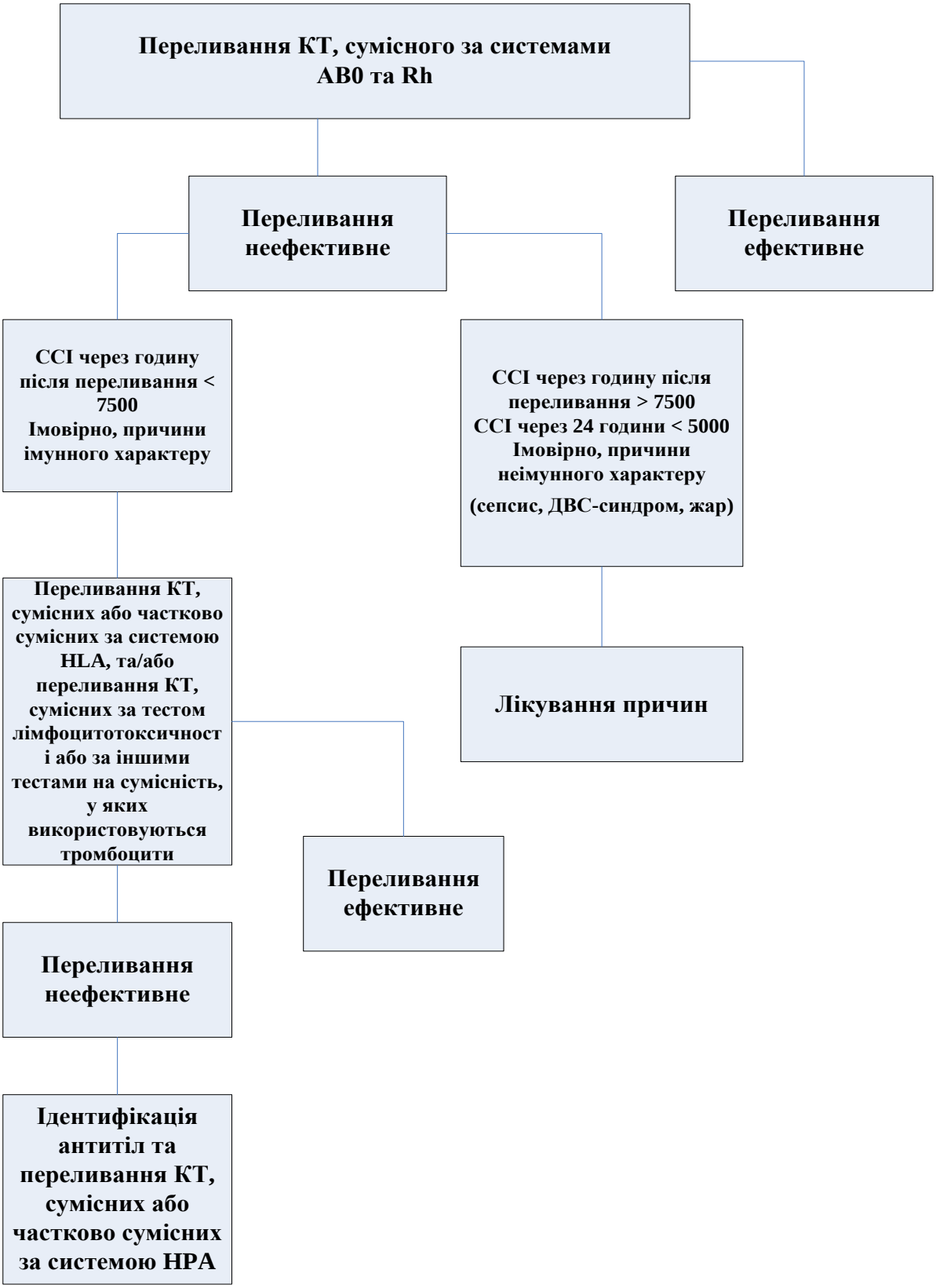

Рис. 2.2 . Алгоритм дій у випадку, якщо посттрансфузійне зростання кількості тромбоцитів є меншим від очікуваного

– наявність індукованих ліками (наприклад, ванкоміцином) антитіл, що вступають в реакцію з тромбоцитами, особливо у хворих із зараженням та нейтропенією, які лікуються від новоутворень;

– аутоантитіла, спрямовані до мембранних глікопротеїнів тромбоцитів (7).

У випадку виявлення резистентності до перелитих тромбоцитів слід встановити її причину. CCI <7500 уже в першу годину після переливання вказує на імунну причину резистентності. Найчастіше причиною імунної резистентності є антитіла до антигенів системи HLA, наявні також на тромбоцитах. У такому разі для наступних переливань слід брати сумісний за системою HLA концентрат тромбоцитів, узятий від одного донора методом аферезу. Якщо фенотип HLA реципієнта відомий, достатньо підібрати тромбоцити від сумісного донора і перелити цей компонент. Якщо фенотип HLA хворого або донора невідомий, слід виконати пробу сумісності за лімфоцитотоксичним тестом або іншим (наприклад, тест на адгеренцію еритроцитів); перевіривши таким чином наявні тромбоцити, для переливання слід обрати концентрат із доброю пробою сумісності. Алгоритм дій у випадку виявлення резистентності до перелитих тромбоцитів показано на рисунку 2.2.

Приблизно у 7–8% багаторазових реципієнтів тромбоцитів починають вироблятися алоантитіла до антигенів, специфічних для тромбоцитів (HPA). Ці антитіла часто виявляються разом з алоантитілами до антигенів системи HLA. У таких випадках слід переливати концентрати, підібрані не лише за системою HLA, а також і за системою HPA.

Найбільш ефективним способом профілактики алоімунізації до антигенів HLA і HPA, а відтак і резистентності до тромбоцитів, є переливання тромбоцитів, збіднених на лейкоцити.

Таблиця 2.30

Рекомендації щодо переливання тромбоцитів хворим з імунізацією

Рекомендація	**Сила аргументу**
Хворим із підтвердженими антитілами HLA класу I слід переливати концентрат тромбоцитів, отриманий шляхом аферезу та сумісний за антигенами HLA	1B
Хворим, у яких, окрім антитіл анти-HLA, виробилися антитіла анти-HPA, слід переливати концентрат тромбоцитів, отриманий шляхом аферезу і сумісний за антигенами HLA та HPA	2C
У хворих з імунізацією слід шляхом обчислення CCI контролювати результативність переливання тромбоцитів	2C

2.3.7. Протипоказання до переливання тромбоцитів

Тромбоцитопенія як симптом деяких хвороб може становити протипоказання до переливання тромбоцитів, за винятком ситуації кровотечі, яка загрожує життю.

Переливання тромбоцитів протипоказані при:

– тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі;
– імунній тромбоцитопенічній пурпурі;
– тромбоцитопенії, залежній від гепарину;
– посттрансфузійному тромбоцитопенічному діатезі.

Клінічні аспекти цих протипоказань такі:

1) при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі та інших мікроангіопатіях, як-от гемолітично-уремічний синдром (HUS), синдром HELLP, переливання тромбоцитів можуть посилювати симптоми захворювання, оскільки в організм надходить матеріал для утворення чергових мікротромбів;

2) наявні тромбоцитарні аутоантитіла, спрямовані до основних глікопротеїнів мембрани тромбоцитів, руйнуватимуть також перелиті тромбоцити;

3) вироблені антитіла, спрямовані проти комплексу гепарин/тромбоцитарний фактор 4, та імунні комплекси IgG/гепарин/PF4 спричиняють активацію тромбоцитів та їх агрегацію, а також активацію системи згортання, що, у свою чергу, посилює тромбоцитопенію та призводить до виникнення тромбів;

4) тромбоцитарні аутоантитіла руйнують перелиті тромбоцити.

2.3.8. Дослідження функцій тромбоцитів

Правильний перебіг згортання крові залежить від усіх складових процесу гемостазу. У випадку низької кількості тромбоцитів або порушень їхніх функцій гемостатичний корок може не виникнути, а це, у свою чергу, призводить до ризику надмірних утрат крові. Кількість тромбоцитів оцінюють шляхом простого аналізу морфології крові, а оцінка функцій тромбоцитів вимагає виконання кількох різних аналізів.

Період оклюзії тромбоцитів. При цьому аналізі кров піддають дії речовин, що активують тромбоцити; після цього кров пропускають крізь трубку малого діаметру, отвір якої вкритий колагеном. У нормі активовані тромбоцити оплощуються на краях отвору, утворюючи корок. Період, за який відбувається закриття просвіту отвору, зветься періодом оклюзії. Якщо він виходить за межі 71–118 с (у випадку стимуляції колагеном та ADP) або 85–165 с (у випадку стимуляції колагеном та епінефрином), це свідчить про неправильне функціонування тромбоцитів. Результат цього аналізу може бути неправильним при тромбоцитопенії або у випадку, коли пацієнт уживає антитромбоцитарні препарати.

Дослідження агрегації тромбоцитів. При дослідженні агрегації тромбоцитів використовують методи вимірювання ступеню склеювання тромбоцитів після додання активуючих речовин. Оцінюють кількість агрегованих тромбоцитів або кількість тромбоцитів, приєднаних до кульок, оплощених активуючими речовинами після завершення реакції. Результат

цього аналізу є неправильним при тромбоцитопенії, при порушеннях функцій тромбоцитів або у випадку вживання антитромбоцитарних препаратів.

Тромбоеластометрія. Тромбоеластометрія – метод, що уможливлює ідентифікацію порушень згортання крові, пов'язаних із окремими шляхами згортання та фібринолізу цільної крові; при цьому методі одночасно враховується участь факторів згортання і фібринолізу та тромбоцитів. При аналізі використовуються пристрої: ROTEM (ротаційний тромбоеластометр) і TEG (тромбоеластограф).

Принцип дії полягає у вимірюванні опору, який чинить, згортаючись, кров у зонді, що рухається у ротаційний спосіб. Результат перетворюють і порівнюють із референтними показниками, взятими з бази здорових людей; після цього результат фіксують у графічній та числовій формі, яка оцінює динамічні зміни та розміри утворюваного згустку вже через 5–10 хвилин. Для аналізу використовують зразок крові, позначений відразу після взяття, або кров, узяту у стандартну пробірку з цитратом натрію.

Перед аналізом до зразка крові додають реактиви:

1) елагову кислоту, завданням якої є перевірка функції внутрішньопохідного шляху згортання крові. Аналізуються фактори згортання XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, а також тромбоцити і фібриноліз – тест INTEM;

2) тканинний фактор, що активує зовнішньопохідний шлях згортання крові. Аналізуються фактори VII, X, V, II, I, а також тромбоцити і фібриноліз – тест EXTEM;

3) цитохалазин D (тест FIBTEM) – уповільнює тромбоцити на шляху до утворення згустку, що уможливлює аналіз фібринної частини утворюваного згустку, дозволяє виявити дефіцит фібриногену та порушення полімеризації фібрину;

4) гепариназа, що розкладає гепарин (тест HEPTEN), та апротинін (тест APTEM), що вповільнює фібриноліз; це уможливлює диференціацію тих порушень згортання, що залежать від гепарину, і тих, що залежать від фібринолізу.

Аналіз, виконаний із використанням тромбоеластографа TEG, дозволяє здійснити оцінку порушень згортання та фібринолізу на підставі:

1) діагностики процесів згортання крові та функцій тромбоцитів за допомогою активатора згортання крові – каоліну;

2) оцінки ефекту дії гепарину після додавання каоліну та гепаринази;

3) оцінки функцій тромбоцитів та результатів дії антитромбоцитарних препаратів після додавання арахідонової кислоти та ADP;

4) аналізу неактивованої цільної крові (76).

Результат аналізу, виконаного методом тромбоеластометрії, зображують у графічній формі – у вигляді тромбоеластограми. Запис тромбоеластограми дається на схемі 2.3.

1. Кут α

2. Час згортання

3. Час утворення згустку
4. 20 мм
5. Максимальна стабільність згустку
6. Стабільність згустку за даний час
7. Величина лізису за даний час
8. Максимальний лізис
9. Час вимірювання

Схема 2.3 Запис тромбоеластограми за показниками.

Оцінці підлягають такі параметри:

1) час згортання (Coagulation Time – CT), вимірюється в секундах. Час згортання відповідає першій фазі згортання крові, коли піддаються активації тромбоцити та утворюються волокна фібрину. Час згортання дозволяє оцінити активність факторів згортання на обох шляхах згортання крові, а також дію антикоагулянтів. Результат є показником дефіциту факторів згортання крові та наявності антикоагулянтів;

2) час утворення згустку (Clot Formation Time – CFT), вимірюється в секундах. Це час утворення стабільного згустку при спільній дії тромбоцитів та фібрину;

3) кут α, вимірюється в градусах. Він утворюється дотичною кривої згортання щодо самої кривої згортання. Кут α виявляє динаміку згортання крові: низький показник свідчить про знижену згортуваність, високий – про підвищену;

4) максимальна стабільність згустку (Maximum Clot Firmness – MCF), вимірюється в міліметрах і демонструє найвищу амплітуду половини кривої від лінії нуля. Цей параметр показує якість згустку; саме він має принципове значення при ухваленні рішення про застосування у терапії концентрату тромбоцитів та фібриногену. Низький показник свідчить про потенційний ризик кровотечі. Якщо тести EXTEM і APTEM дозволяють виключити фібриноліз, то MCF є підставою для рішення про переливання концентрату тромбоцитів та фібриногену. Виконання тестів EXTEM і FIBTEM дозволяє розрізнити порушення, пов’язані з впливом тромбоцитів, з одного боку, та концентрацією фібриногену і полімеризацією фібрину – з другого;

5) максимальний лізис згустку (Maximum Lyse – ML) вимірюється у відсотках і являє собою різницю між MCF на початку та наприкінці аналізу. Високий показник може свідчити про гіперфібриноліз;

6) індекс лізису (Lyse Index – LIx) – інший критерій фібринолізу, де X позначає відсотковий показник лізису в почергові часові проміжки від початку аналізу: 30, 45, 60 хвилин.

Обмеження методу

Застосовуючи цей метод, неможливо виявити:

1) порушення первинного гемостазу – наприклад, дефіцит фактора фон Віллебранда;

2) порушення, спричинені вживанням антиагрегаційних препаратів; часто спостерігаються нормальні показники EXTEM та INTEM в осіб, які вживають оральні антикоагулянти.

Тромбоеластографія, на противагу класичним лабораторним аналізам, здійснює вимірювання в реальному часі, враховуючи такі явища, як гіпотермія, ацидоз, гіпокаліємія, анемія; тромбоеластографія демонструє цілісний процес згортання, який триває 15–30 хвилин, тоді як APTT або PT показують лише перші 20–30 секунд процесу (54).

Клінічна придатність тромбоеластометрії

Загалом можна констатувати придатність цього методу і рекомендувати його для діагностики процесів згортання крові при масштабних кровотечах незалежно від їхніх причин, особливо для виявлення надмірного фібринолізу, яким часто супроводжуються кровотечі при травмах.

Практичне запровадження тромбоеластометрії спричинило зменшення крововтрат при кардіохірургічних втручаннях, оптималізацію лікування порушень гемостазу під час пересадок печінки, справило позитивний вплив в акушерстві, у хірургії великих судин, в антитромботичній терапії, а також у лікуванні тяжких сепсисів.

2.4. Переливання плазми

2.4.1. Фізіологія плазми

Плазма - рідка частина крові, в якій знаходяться клітини і яка містить білкові фракції, ліпіди, вуглеводи, солі та біологічно активні речовини. Плазма складається з 91% води, 8% органічних сполук, зокрема білків, цукрів, вітамінів, ензимів, цитокінів та ліпідів, а також 1% неорганічних сполук, які підтримують кислотно-лужний баланс в організмі. Особливими складниками плазми є активні фактори та інгібітори згортання крові, які підтримують кров у рідкому стані в кровоносних судинах і спиняють кровотечу в місці пошкодження судинної стінки.

Фактори згортання крові виступають у плазмі у вигляді проензимів, що активуються у поліензимній системі за допомогою обмеженого протеолізу. Під час цієї реакції відбувається розщеплення чітко визначених пептидних зв'язок. Кожен проензим являє собою субстрат для попередньо активованого фактора, а кожен ензим у вигляді активного фактора виникає в результаті реакцій, що відбуваються.

Фактори згортання крові, що містяться у плазмі, можна поділити на три групи:

1) фактори протромбінового комплексу: II, VII, IX і X;
2) фактори, чутливі до дії тромбіну: I, V, VIII і XIII;
3) фактори контакту: XI, XII, прекалікреїн та полімолекулярний кініноген.

Плазма, відокремлена від клітинної частини цільної крові, використовується з лікувальною метою або як сировина для подальшого виробництва компонентів і препаратів крові.

2.4.2. Плазма: характеристика і очікуваний терапевтичний ефект

Плазма – це компонент донорської крові, заготовлений на гемокоагулянтах ЦФД, Глюгицир, ЦФДА–1, АЦД-А, отриманий методом центрифугування чи аферезу, заморожений в межах часу до температури, яка здатна адекватно підтримувати фактори згортання крові у функціональному стані. У замороженому стані – щільна затверділа маса жовтуватого кольору, або з зеленуватим відтінком, без еритроцитів та візуальних ознак гемолізу.

Плазма містить усі фактори згортання крові, але важлива роль належить вмісту фактора VIIIc. Активність фактора VIIIc після заморожування і розморожування становить, у середньому, 70 % від дози плазми, загального білку – не менше 50 г/л, еритроцитів – менше $6{,}0\times10^9$, лейкоцитів – менше $0{,}1\times10^9$, тромбоцитів менше $50{,}0\times10^9$.

Інші складники, такі, як альбумін, імуноглобуліни, лейкоцити, тромбоцити, а також антикоагулянт, не впливають на терапевтичний ефект плазми.

Переливання 1 мл плазми на 1 кг маси тіла підвищує рівень активності факторів згортання крові або протромбінового індексу на:

1% у випадках, коли зниження концентрації факторів згортання крові не є результатом їх надмірного виснаження;

0,5–1% у випадках, коли зниження концентрації факторів згортання крові є результатом їх надмірного виснаження.

Концентрація фібриногену в такому разі після переливання плазми зростає на 0,2–0,3 г/л.

У деяких випадках навіть переливання великих доз плазми викликає лише помірне зростання концентрації факторів згортання (24). Причиною може бути час і швидкість переливання компонента.

Терапевтичний ефект плазми досягається лише за умов переливання як мінімум 15 мл/кг маси тіла зі швидкістю 30–50 мл/хв. У випадку дорослих пацієнтів доза плазми менш ніж 600 мл (3 одиниці, з окремих доз консервованої крові) є недостатньою для того, щоб компенсувати зниження концентрації факторів згортання крові.

Хворим із порушеннями функціонування нирок, із тяжкими пошкодженнями печінки або циркуляторною недостатністю можна переливати лише обмежений об’єм плазми – з огляду на ризик гіперволемії.

Біологічний період напіввиведення факторів згортання у плазмі може дуже різнитися (табл. 2.31). На концентрацію факторів згортання в компоненті також впливає час його виготовлення та переливання. Згадані чинники великою мірою впливають і на терапевтичний ефект плазми.

Таблиця 2.31

Фактори згортання крові, їх концентрація у плазмі та період напіввиведення

Фактор згортання	**Концентрація у плазмі**	**Період напіввиведення (в годинах)**
Фібриноген	2–4,5 г/л	100–150
Протромбін (ф. II)	1 МО/мл	50–80
Фактор V	1 МО/мл	12–24
Фактор VII	1 МО/мл	6
Фактор VIII	1 МО/мл	12
Фактор X	1 МО/мл	30–60
Фактор XI	1 МО/мл	40–80
Фактор XIII	1 МО/мл	150–300
Фактор фон Віллебранда	1 МО/мл	24

При лікуванні тяжкого вродженого дефіциту фактора V і фактора XI час між черговими переливаннями плазми обраховується з огляду на період напіввиведення цих факторів згортання (16).

2.4.3. Різновиди плазми, доступні у клінічному використанні

Застосовуючи різні методи виготовлення, можна одержати такі різновиди плазми:

- плазма свіжозаморожена (ПСЗ) – компонент донорської крові, заготовлений на гемокоагулянтах ЦФД, Глюгицир, ЦФДА–1, АЦД-А, отриманий методом центрифугування чи аферезу, заморожений в межах часу до температури, яка здатна адекватно підтримувати фактори згортання крові у функціональному стані. У замороженому стані – щільна затверділа маса жовтуватого кольору, або з зеленуватим відтінком, без еритроцитів та візуальних ознак гемолізу. ПСЗ підлягає обов'язковому карантинному зберіганню тривалістю 180 діб від моменту заготівлі крові. ***Плазма, що не пройшла обов'язковий карантин видачі для застосування не підлягає!***

Об'єм однієї дози компонента, заготовленого методом центрифугування становить (240±20) мл, методом плазмаферезу – від 600,0 до 800,0 мл.

Свіжозаморожена плазма містить усі стабільні фактори згортання, альбумін та імуноглобуліни. Вміст фактора VIIIc після заморожування і розморожування становить, у середньому, 70 % від дози плазми, загального білку – не менше 50 г/л, еритроцитів – менше $6{,}0\times10^9$, лейкоцитів – менше $0{,}1\times10^9$, тромбоцитів менше $50{,}0\times10^9$.

Плазму зберігають при температурі від мінус 30°С і нижче протягом 36 місяців, при температурі від мінус 18°С до мінус 30°С – 3 місяці. Температурний режим зберігання ПСЗ передбачає проведення цілодобового моніторингу.

Свіжозаморожена плазма, призначена для клінічного вжитку, не повинна містити клінічно значущих імунних антитіл.

– **плазма заморожена (ПЗ)**. Це плазма, одержана з цільної крові або методом аферезу, яка досягла стану абсолютного замороження пізніше, ніж через 6–8 годин після взяття чи виготовлення. Характеризується низькою активністю лабільних факторів згортання крові, зокрема фактора V, VII та VIII; являє собою розчин білків плазми;

– **плазма, збіднена кріопреципітатом (кріосупернатантна плазма) –** це плазма, виготовлена з плазми свіжозамороженої шляхом видалення кріопреципітату. Містить альбумін, імуноглобуліни і фактори згортання крові, окрім факторів V, VIII та фібриногену;

- **плазма свіжозаморожена лейкофільтрована** - плазма, отримана методом лейкофільтрації;

– **плазма свіжозаморожена опромінена.** Це компонент крові, одержаний з цільної крові об'ємом 450 мл ± 10% або методом аферезу, підданий опроміненню – достатньому, щоб запобігти проліферації перелитих лімфоцитів (потрібна доза 25 Gy гамма-проміння), і заморожений згідно із затвердженою технологією. Плазма містить не менш ніж 70% початкової концентрації фактора VIII і аналогічну концентрацію інших лабільних факторів згортання крові; крім того, вона містить як мінімум 50 г/л сукупного білка та імуноглобулінів. Плазма, допущена до клінічного використання, не містить клінічно значущих імунних антитіл до антигенів еритроцитів;

– **плазма свіжозаморожена вірусінактивована.** Інактивація патогенів – обробка плазми методами, що приводять до інактивації ДНК або РНК будь-яких патогенів, що містяться в ньому. Це досягається шляхом впливу на нуклеїнові кислоти хімічної речовини, яка вбудовується в молекули нуклеїнових кислот і зшиває їх, інактивуючи під впливом ультрафіолетового світла, після чого компонент відмивають. Застосування технологій інактивації патогенів особливо корисно при неможливості ефективного скринінгу на всі гемотрансмісивні інфекції.

Метою процесу є виключення ризику перенесення інфекційних патогенів через компоненти крові. Знищення інфекційних агентів може здійснюватися трьома методами:

а) застосування метиленової сині. У плазму додають метиленову синь, після чого препарат піддають опроміненню ультрафіолетовим промінням із довжиною хвилі 590 μм. Після опромінення метиленову синь вилучають через фільтр. Цей метод дає ефект у випадку вірусів, що мають оболонку, наприклад, віруси гепатиту В, гепатиту С та ВІЛ. Меншою мірою цей метод інактивує безоболонкові віруси, але, приміром, у випадку низьких концентрацій парвовірусу В19 він є ефективним. Плазма,

інактивована метиленовою синню, містить 50 г/л сукупного білка та імуноглобулінів. Інактивація плазми спричиняється до зниження концентрації фібриногену та активності фактора VIII на 20–30%. Активність факторів V, IX і XII може знизитися приблизно на 10%;

б) застосування рибофлавіну. У плазму додають рибофлавін (вітамін B_2) і після цього піддають її дії ультрафіолетового проміння, що вивільнює вільні кисневі радикали, які інактивують інфекційні агенти. Цей метод дає ефект у випадку вірусів, що мають оболонку; з безоболонковими вірусами він менш ефективний. Плазма, інактивована рибофлавіном, містить 50 г/л сукупного білка та імуноглобулінів. Інактивація спричиняє зниження активності факторів згортання крові приблизно на 20%;

в) застосування псоларенів. У плазму додають синтетичну сполуку псоларен, після чого піддають її опроміненню ультрафіолетовим промінням із довжиною хвилі 320–400 μм. Метод дає ефект у випадку вірусів, що мають оболонку; з безоболонковими вірусами він менш ефективний. Плазма, інактивована псолареном, містить 50 г/л сукупного білка та імуноглобулінів. Інактивація спричиняє зниження активності факторів згортання крові приблизно на 20–30%;

– **кріопреципітат заморожений**. Це компонент отриманий із свіжозамороженої плазми шляхом преципітації білків методом заморожування-розморожування з наступним концентруванням і ресуспендуванням осаджених білків у малому об'ємі плазми та заморожений. Одна доза кріопреципітату містить об’єм близько 20–30 мл, 70–110 МО фактора VIII, як мінімум 140 мг фібриногену та понад 100 МО фактора фон Віллебранда.

2.4.4. Обґрунтовані показання до переливання ПСЗ

Застосування ПСЗ показано у наступних випадках:

- Передопераційна підготовка або зупинка кровотечі у пацієнтів, яким потрібно поповнення декількох факторів згортання крові (наприклад, при захворюванні печінки, синдромі ДВЗ), у тому числі протромбіну.
- Пацієнтам, які отримують масивні введення компонентів крові, з клінічно значущим дефіцитом факторів згортання (активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) перевищує нормальні показники в 1,5–2 рази на фоні збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), або протромбінового часу/індексу).

- Пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К орально, у яких розвинулась кровотеча або крововилив, або яким потрібно терміново виконати інвазивне втручання, і очікувати ефекту від уведення вітаміну К не можливо, або при необхідності тимчасової відміни ефекту пероральних антагоністів вітаміну К.
- Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП): введення плазми або плазмообмін.
- Дефіцити окремих факторів згортання – спадкові або набуті – при відсутності відповідних білкових препаратів із донорської плазми.
- Рідкісні дефіцити окремих білків плазми (наприклад, дефіцит С1-інгібітору), при відсутності препаратів відповідних рекомбінантних білків.

Ефективне лікування ПСЗ передбачає:

– лабораторне підтвердження наявності коагулопатії шляхом визначення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) або протромбінового часу/індексу), АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу) і, якщо потрібно, концентрації фібриногену, а також визначення активності факторів згортання крові у випадку вродженого дефіциту фактора V і фактора XI. Винятки – лікувальний плазмообмін і масивна крововтрата.

– визначення дози плазми залежно від мети лікування;

– лабораторний контроль ефективності переливання плазми;

– визначення періоду лікування та часових проміжків між почерговими переливаннями.

Терапевтичний ефект плазми обмежують такі чинники:

– короткий період напіввиведення деяких факторів згортання крові; наприклад, період напіввиведення фактора V становить 12–15 годин, фактора VII – 3–6 годин. Відтак, ефект субституції триває недовго, тож для збереження достатньої концентрації факторів згортання крові з метою підтримання гемостазу часові проміжки між переливаннями чергових доз плазми не повинні перевищувати 4–12 годин;

– збільшене виснаження факторів згортання крові та інгібіторів унаслідок масивної крововтрати або гемодилюції;

– ризик гіперволемії в деяких хворих – унаслідок переливання великих об’ємів плазми;

– кровотеча, що не спиняється;

– той факт, що плазма, яку отримують із консервованої донорської крові, уже певною мірою розведена гемокоагулянтами під час узяття та виготовлення.

Спосіб застосування і дози.

Перед використанням плазму необхідно розморозити при контрольованих умовах і використати відразу після розморожування протягом 1 години. Повторне заморожування плазми недопустиме.

Під час застосування ПСЗ забороняється використовувати введення з одного контейнера декільком реципієнтам. Не підлягає застосуванню компонент з порушенням герметичності, маркування, після закінчення терміну придатності, при неправильному зберіганні, а також при зміні індивідуальних властивостей (кольору та інше).

Перед введенням лікар повинен переконатися в ідентичності позначеної групи крові донора і реципієнта, а у дітей і резус-належності, провести візуальний контроль компонента. Після розморожування не повинно бути згустків нерозчиненого кріоприципітату. Під час введення ПСЗ лікар, який виконує трансфузію, для запобігання розвитку негативних реакцій зобов'язаний провести біологічну пробу, проби на індивідуальну сумісність не проводяться.

Компонент необхідно вводити за допомогою пристрою для переливання крові (ПК 22-02) з діаметром пор фільтра 170–120 мкм, з дотриманням правил асептики. Під час введення ПСЗ необхідно проводити нагляд за реципієнтом. Швидке введення холодного компонента реципієнту може виявитися небезпечним.

Компонент «Плазма свіжозаморожена» вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю, що не перевищує 40–60 крапель на хвилину. Дозу встановлюють індивідуально. Разова доза залежить від стану пацієнта. Дозу визначають із розрахунку не менше 10–15 мл/кг тіла до зупинки кровотечі і, як мінімум, 1 дози на кожні 4–6 доз еритроцитовмісних компонентів для запобігання виникненню порушень коагуляції. Слід уникати надмірної кількості використання компонента і швидкого його введення особам похилого і старечого віку, оскільки це може привести до перевантаження серцево-судинної системи. Доза для дітей становить 10–20 мл/кг при швидкості введення 10–20 мл/кг/год.

Критерії ефективності введення ПСЗ

Після трансфузії ПСЗ через годину необхідно визначити МНС або протромбінового часу/індексу) та АЧТЧ. Теоретично 1 доза ПСЗ (200–250 мл) підвищує рівень факторів згортання крові приблизно на 2,5%.

Трансфузії ПСЗ при гострих масивних крововтрата. Первинні реакції організму на гостру крововтрату залежать від швидкості, з якою зменшується об'єм крові, від обсягу крововтрати, і від вихідного стану організму.

Компенсаторні реакції, що починаються в умовах ауторегуляції, призначені для негайного відновлення об'єму циркулюючої крові з послідуючим відновленням якісних показників крові.

Крововтрата неминуче супроводжується порушенням гемостазу та розвитком ДВЗ синдрому. Дослідження хворих, яким здійснювалися масивні трансфузії, виявили, що виживали ті хворі, яким інтенсивну терапії починали з інфузійних розчинів, які збільшували об'єм циркулюючої крові, а потім відновлювали функції крові. Пацієнти не помирають від нестачі гемоглобіну

і еритроцитів, а гинуть від розвитку поліорганної недостатності і синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ).

Коагулопатія внаслідок гострої масивної крововтрати передусім супроводжується дефіцитом фібриногену, який сягає критичного рівня після переливання концентрату еритроцитів об'ємом у 1,5 об'єму крові хворого. Складніше передбачити перепади концентрацій лабільних факторів згортання VII та VIII, критично низькі показники яких виявляються у випадку переливання крові об'ємом у 2 об'єми крові хворого. Зазвичай концентрація факторів згортання під час масивних трансфузій знижується на 2/3. Заведено вважати, що збереження 1/3 показника нормальної активності факторів згортання крові дозволяє підтримати гемостаз.

Подовження АЧТЧ і МНО є параметрами, вирішальними для переливання плазми. Однак їх аномальні показники не повинні інтерпретуватися без ретельного аналізу клінічного стану хворого; наприклад, у хворих із гіпотермією можна діагностувати фальшиве зниження АЧТЧ і МНО, а також знижену концентрацію фібриногену, оскільки відповідні лабораторні аналізи виконуються при температурі 37°С.

Крім того, АЧТЧ і МНО значно подовжуються у ранній фазі гострої крововтрати, і це не завжди свідчить про тенденцію до подальшої кровотечі. Клінічно виражена коагулопатія діагностується, якщо концентрації обох параметрів у 1,5 разу перевищують нормальні показники. Дефіцит фібриногену та інших факторів згортання крові становить абсолютне показання до переливання плазми як до основного засобу лікування порушень згортання внаслідок масивних трансфузій.

У випадку гострої масивної крововтрати переливання ПСЗ має бути здійснене якнайраніше – з огляду на такі клінічні аспекти:

– масштаби втрати крові, як правило, важко оцінити у стандартних клінічних умовах;

– у випадку раптової крововтрати важко підтримувати нормальний об'єм циркулюючої крові та концентрацію гемоглобіну на межі 60 г/л;

– виснаження факторів згортання крові у випадку травми та/або дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), а також гіпотермія, ацидоз, переливання колоїдів та кристалоїдів можуть посилювати коагулопатію;

– інформація про показники МНО, АЧТЧ, концентрацію фібриногену, число тромбоцитів не завжди доступна під час проведення реанімаційних заходів у випадку гострої масивної крововтрати.

Переливання плазми у дозі 15–20 мл/кг маси тіла зі швидкістю 30–50 мл/хв корисніше, ніж схематичне переливання 1 дози плазми на кожні 1–3 дози компоненту «Еритроцити». Метою лікування є профілактика коагулопатії шляхом швидкого збільшення величини МНО до 1,5, концентрації фібриногену до 1 г/л та скорочення АЧТЧ до 45 с.

Профілактичне переливання плазми після кардіохірургічних втручань із метою зменшення післяопераційної втрати крові не рекомендується.

Таблиця 2.32

Рекомендації щодо плазми при масштабному переливанні

Показання	**Сила аргументу**
Переливати плазму в дозі 15–20 мл/кг маси тіла хворим у випадку масивної крововтрати; у разі виявлення ознак коагулопатії – 30 мл/кг маси тіла	1A
Переливати плазму хворим із наявною внутрішньою кровотечею або загрозою такої кровотечі, спричиненої коагулопатією при МНО < 1,5 або АЧТЧ> 45 сек та/або концентрацією фібриногену < 1 г/л	1C
Не слід переливати плазму після операції коронарного шунтування, якщо МНО > 1,5 і концентрація фібриногену > 1 г/л	1A

Порушення функції печінки. Печінкова недостатність у кінцевій стадії супроводжується складними порушеннями згортання крові, які виявляються у тромбоцитопенії, у порушеннях функціонування тромбоцитів, у пришвидшеному фібринолізі, а також у коагулопатії, спричиненій порушеннями синтезу факторів та інгібіторів згортання, за винятком фактора фон Віллебранда, що синтезується у клітинах ендотелію та мегакаріоцитах, а також фактора VIII, активність якого – з незрозумілих причин – може зрости. Однак схильність до кровотеч часто менш виражена, ніж можна було б очікувати з огляду на показник PT . Визначення граничного показника PT чи інших параметрів гемостазу, при яких у випадку печінкової недостатності після переливання плазми відбувається суттєве зменшення кровотечі, видається неможливим. Те саме також стосується й об’єму плазми, яку слід перелити, щоб досягти необхідного гемостазу. Крім того, треба пам’ятати, що ризик гіперволемії після переливання великих об’ємів плазми є більшим, ніж в інших клінічних ситуаціях. Це є наслідком підвищеної концентрації альдостерону у хворих із печінковою недостатністю, а у зв’язку з цим – із більшим внутрішньосудинним об’ємом.

Пересадка печінки не є обов’язковим показанням до переливання плазми. Показання залежать головним чином від хірургічної техніки і тривалості самої операції. Деякі трансплантаційні центри навіть не застосовують плазму для хворих із печінковою недостатністю, яких готують до трансплантації. Загалом рекомендується переливати плазму з метою поповнення факторів згортання крові й задля досягнення величини протромбінового індексу >50%. Зазвичай можна цього досягти одноразовим переливанням плазми у дозі 20 мл/кг маси тіла.

Клінічні спостереження показують, що хворим із не дуже запущеною печінковою недостатністю та протромбіновим індексом 35–40% можна робити хірургічні операції, наприклад часткову резекцію печінки, без

переливання плазми. При гострій печінковій недостатності профілактичне переливання плазми не покращить прогнозу хворого.

Тонкоголкова біопсія печінки не викликає частих кровотеч у хворих із запущеною печінковою недостатністю та величиною протромбінового індексу <50%. Тому перед біопсією печінки профілактичне переливання плазми не показане. Однак після процедури потрібно спостерігати за хворим, слідкуючи, чи немає кровотечі з біопсійного каналу.

Протромбіновий індекс близько 30% не призводить до збільшення ризику кровотечі у хворих, які проходять парацентез або торакоцентез. У хворих із протромбіновим індексом <10% катетеризація центральних вен зазвичай призводить до поверхневих гематом; зрідка трапляються кровотечі з місць уведення катетерів.

Таблиця 2.32

Рекомендації щодо переливання плазми при порушеннях роботи печінки

Показання	**Сила аргументу**
Хворі з кровотечею та печінковою недостатністю	1C
Хворі з печінковою недостатністю перед запланованим хірургічним втручанням, із метою профілактики кровотечі	2C
Профілактичне переливання плазми не показане хворим із печінковою недостатністю перед такими процедурами, як тонкоголкова біопсія печінки, парацентез, торакоцентез чи катетеризація центральних вен	1C

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання *(DIC)*. Ефективність переливання плазми хворим із дисемінованим внутрішньосудинним згортанням не була підтверджена дослідженнями за участю контрольної групи. Хворих із DIC та серйозною кровотечею внаслідок супровідної коагулопатії слід лікувати переливаннями плазми у добовій дозі до 20 мл/кг маси тіла. Це лікування покликане підтримати гемостаз на мінімальному рівні, який би відповідав протромбіновому індексу близько 50%.

Таблиця 2.33

Рекомендації щодо переливання плазми при дисемінованому внутрішньосудинному згортанні

Показання	**Сила аргументу**
Показане переливання плазми в дозуванні 20 мл/кг маси тіла хворим із дисемінованим внутрішньосудинним згортанням, коагулопатією (протромбіновий індекс < 50% та/або концентрація фібриногену <1 г/л) та інтенсивною кровотечею	1C
Хворим із гострим запаленням підшлункової залози без супровідного DIC та без коагулопатії, яка виявляє себе величиною протромбінового індексу < 50%, не рекомендується переливати плазму	1A

Переливання плазми не змінює прогнозу для хворих із гострим запаленням підшлункової залози, але без супровідного дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Тромбоцитопенічна пурпура та гемолітико-уремічний синдром у дорослих. Тромбоцитопенічна пурпура *(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)* та гемолітико-уремічний синдром *(Hemolytic Uremic Syndrome, HUS)* означаються спільною назвою «гемолітична мікроангіопатична анемія» *(Microangiopathic Hemolytic Anemia, MNA.*

При лікуванні цих захворювань, особливо їх найтяжчих форм, найефективнішим є лікувальний плазмообмін. При плазмообміні з кровоносної системи вилучаються антитіла до ADAMTS13 і дефіцит цієї протеази поповнюється. Як правило, клінічна картина захворювання настільки неоднорідна, що неможливо ухвалити рішення про лікування в потрібний час; відтак, лікувальний плазмообмін застосовують без огляду на тяжкість перебігу хвороби. Плазмообмін веде до значного (нині – на 20–30%) зниження смертності; він суттєво ефективніший, ніж переливання плазми (2, 10).

Переливання плазми мають ефект зокрема при дуже рідкісній – вродженій – формі ТТП, тоді як при набутій ТТП вони менш ефективні. Вони запобігають рецидивам захворювання. У таких ситуаціях переливання плазми здійснюють кожні 1–3 тижні у дозі 10 мл/кг маси тіла.

Таблиця 2.34

Рекомендації щодо переливання плазми при тромботичній тромбоцитопенічний пурпурі та гемолітико-уремічному синдромі

Показання	**Сила аргументу**
У випадку лікування тромботичної тромбоцитопенічної пурпури або гемолітико-уремічного синдрому процедурами плазмообміну слід застосовувати плазму як замісну рідину	1A
Хворим із серйозним вродженим дефіцитом протеази ADAMST13 і ТТП можна переливати плазму кожні 1–3 тижні з метою підтримання ремісії	2C

Вроджені дефіцити деяких факторів згортання крові. Вроджені дефіцити фібриногену, протромбіну, факторів V, VII, X, XI і XII виявляють себе геморагічними діатезами різної інтенсивності. Лікування кровотеч базується на субституції того фактора згортання, якого бракує. У доступі є концентрати окремих факторів, за винятком факторів V і XI; у разі їх дефіциту слід застосовувати плазму. Плазму слід давати у дозі 15–20 мл/кг маси тіла – тоді концентрація цих факторів триматиметься на рівні 15–20%. Частота переливань має залежати від періоду напіввиведення проблемних факторів згортання. У випадку фактора V, період напіввиведення якого становить 12–15 годин, плазму слід переливати кожні 12 годин.

При дефіциті фактора XI зазвичай достатньо переливання плазми з інтервалами у 24 години, оскільки період його напіввиведення становить 60 годин. Іноді у випадках серйозних кровотеч і в разі ризику переобтяження кровообігу показаний лікувальний плазмообмін.

Таблиця 2.35

Рекомендації щодо переливання плазми при деяких вроджених дефіцитах факторів згортання

Показання	**Сила аргументу**
Хворим із вродженим дефіцитом факторів згортання, якщо комерційні препарати для них недоступні (фактори V і XI *) , слід переливати плазму в дозі 15–20 мл/кг маси тіла перед хірургічними втручаннями, інвазійними діагностичними процедурами й у випадках кровотеч	1C

Особливі показання до переливання плазми дітям. Показники часу згортання у новонароджених вищі порівняно з тими самими показниками в дорослих. Але це ніяк не співвідноситься з підвищеним ризиком кровотеч. Якщо симптомів кровотечі або її ризику немає, то аномальні результати аналізів системи згортання крові не є показанням до переливань плазми.

Переливання плазми показані у випадках кровотеч, пов'язаних із дефіцитом вітаміну К; кровотеч або ризику кровотеч у дітей із дисемінованим внутрішньосудинним згортанням; а також при лікуванні вродженого дефіциту факторів згортання крові у разі недоступності їх концентратів.

З результатів багатьох опублікованих досліджень випливає, що профілактичне переливання плазми в дозі 3–20 мл/кг маси тіла недоношеним новонародженим дітям у перший та другий день життя не впливає на частоту і тяжкість мозкової кровотечі, а також на віддалені в часі результати лікування. Переливання плазми не мають сприятливого впливу на клінічний перебіг гемолітико-уремічного синдрому в дітей.

Обмінні трансфузії в новонароджених мають здійснюватися з використанням крові цільної реконструйованої (відновленої), яка складається з концентрату еритроцитів та свіжозамороженої плазми.

2.4.5 Протипоказання до застосування плазми

Абсолютні протипоказання до застосування плазми. Переливання плазми протипоказані хворим із непереносимістю плазми та підтвердженим дефіцитом IgA. При спадковому дефіциті IgA, який зустрічається доволі часто (частота його становить 1:650), виявляються антитіла до IgA, які й спричиняють анафілактичну реакцію після переливання плазми.

Відносні протипоказання до застосування плазми. Плазму не слід застосовувати або її застосування є неефективним у випадках, поданих у таблиці 2.37.

Таблиця 2.36

Рекомендації щодо переливання плазми дітям

Показання	**Сила аргументу**
Не слід переливати плазму недоношеним новонародженим дітям: запобігти внутрішньочерепним кровотечам це не допоможе	1A
Обмінну трансфузію в новонароджених слід здійснювати з використанням крові цільної реконструйованої (відновленої)	1C
Не слід переливати плазму дітям із гемолітико-уремічним синдромом без діагностованої коагулопатії	1B

Таблиця 2.37

Відносні протипоказання до застосування плазми

Відносні протипоказання до застосування плазми	**Сила аргументу**
Профілактичні післяопераційні переливання плазми хворим після коронарного шунтування, якщо протромбіновий індекс у цих хворих становить > 50% і концентрація фібриногену > 1 г/л	1A
Профілактичне периопераційне переливання плазми хворим, які проходять пересадку печінки, якщо протромбіновий індекс становить ≥ 50%	2C
Профілактичне переливання плазми перед біопсією печінки, парацентезом, торакоцентезом чи катетеруванням центральної вени хворим із печінковою недостатністю	1C
Профілактичне переливання плазми при гострій печінковій недостатності, з метою поповнення факторів згортання, при цьому симптоми кровотечі відсутні	1B
Дисеміноване внутрішньосудинне згортання без коагулопатії та/або без кровотечі	2C
Переливання плазми при гострому запаленні підшлункової залози	1A
Профілактичне переливання плазми недоношеним новонародженим дітям	1A
Гемолітико-уремічний синдром	1B
Субституція об’єму Позакишкове живлення Гіпопротеїнемія Корекція концентрації імуноглобулінів Корекція вроджених або набутих дефіцитів факторів згортання крові при відсутності симптомів кровотечі	1C

2.5 Препарати імуноглобулінів

2.5.1. Механізми дії імуноглобулінів.

У терапії застосовуються стандартні внутрішньовенні імуноглобуліни (*IVIG*), що виробляються з людської плазми. Їх отримують із пульованої плазми, яка походить від 10000–40000 донорів крові та містить спектр антитіл, характерних для даної популяції. Активними молекулами є антиідіотипові антитіла, що розпізнають окремі ідіотипи аутоантитіл хворого, які часто виявляють перехресну реактивність. Препарати IVIG містять також багато пептидів імуномодуляційної дії, як-от молекули CD_4, CD_8, а також антитіла проти екзогенних антигенів, вірусів та бактерій (54).

Головною метою лікувального застосування препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів є компенсація дефіцитів, а при хворобах аутоімунної та запальної природи – стимуляція вироблення у сироватці пацієнтів антитіл у такій концентрації, яка могла б ефективно захищати від впливу патологічних агентів. Отже, при згаданих хворобах головне – не замінити чи компенсувати дефіцит власних антитіл у сироватці, а інтенсифікувати специфічну імунну відповідь. Саме ця імуномодуляційна процедура нині являє собою 75% усіх показань до застосування IVIG.

Таблиця 2.37

Гіпотетичні механізми дії IVIG

Протизапальна дія:
– модуляція експресії та функції рецептора Rcγ Fc; – вплив на активацію каскаду комплементу і на цитокінову мережу; – регуляція проліферації клітин; – нейтралізація антигенів вірусів і бактерій; – сповільнення вироблення антитіл лімфоцитами В – шляхом зв’язування антиідіотипових антитіл з антигенами, зв’язаними з клітинною мембраною лімфоцитів В
Імуномодуляційна дія:
– імуномодуляція шляхом блокування рецептора Fc імунокомпетентних клітин; – безпосередній вплив на місце зв’язування антитіл; – сповільнення зростання експресії HLA та костимулюючих молекул CD80 і CD86; – безпосередній вплив на NK-клітини та Т-супресорні лімфоцити.

Імуномодуляційна дія IVIG включає в себе багато механізмів, головним чином це сповільнення диференціації та дозрівання дендритних клітин, сповільнення зростання експресії HLA та костимулюючих молекул CD80, CD86, обмеження імунної активації цитокінів або їхньої активності, сповільнення адгезії та апоптозу клітин. IVIG сповільнюють також синтез ендогенних імуноглобулінів, диференціацію лімфоцитів В, а крім того, пришвидшують катаболізм антитіл. Іншим механізмом імуномодуляції є блокування рецептора Fc, яке запобігає клітинній цитотоксичності, яка

залежить від концентрації антитіл. Важливою роллю IVIG є також стримування ураження тканин, узалежненого від комплементу: це пов'язано з вилученням компонентів системи комплементу, що спричиняє супресію функцій макрофагів шляхом індукції збільшеної експресії рецептора Fc RII-B, зменшуючи таким чином фагоцитарну активність. Гіпотетичні механізми дії внутрішньовенних імуноглобулінів наведено у таблиці 2.37.

Механізм дії імуноглобулінів залежить від різновиду захворювання та імунної відповіді при цьому захворюванні (табл. 2.38).

Таблиця 2.38

Залежність механізму дії імуноглобулінів від різновиду захворювання та імунної відповіді

Імунна відповідь	**Захворювання**	**Механізм дії імуноглобулінів**
Презентація антигена	– гостра ІТП (імунна тромбоцитопенічна пурпура); – хвороба Кавасакі	– явище мімікрії; – нейтралізація суперантигенів; – блокування рецептора Fc
Лімфоцити/цитокіни	GvHD (хвороба «трансплантат проти хазяїна»)	Контроль клітин B і T, а також вироблення цитокінів
Лімфоцити B	Первинні та вторинні імунодефіцити	– нейтралізація патогенів; – субституція антитіл
Антитіла або антиідіотипові антитіла	– хронічна ІТП (імунна тромбоцитопенічна пурпура); – синдром Ґієна-Барре; – неврологічні захворювання	– нейтралізація патологічних антитіл; – модуляція рецептора Fc
FcR-комплемент	Дерматологічні захворювання	Нейтралізація ураження тканин, узалежненого від комплементу

2.5.2. Різновиди препаратів, дози та їх характеристика

Протизапальна та імуномодуляційна дія імуноглобулінів залежить від концентрації IgG. Усі доступні препарати містять 90–98% імуноглобуліну G з підкласами, а також різні концентрації IgA та IgM. До складу препаратів увіходять також цитокіни типу T_h2 та їхні антагоністи у різних концентраціях, а крім того, альбумін та іони натрію (15). Імуноглобуліни містять стабілізатор, як-от гліцин, L-пролін та L-ізолейцин, а також цукри, як-от глюкоза, мальтоза, сахароза або сорбітол; вони можуть спричинятися до деяких ускладнень після переливання IVIG. Препарати внутрішньовенних

імуноглобулінів виробляються з плазми, яку під час фракціонування піддають інактивації біологічних хвороботворних агентів. Методи, застосовувані сьогодні (нанофільтрація або присутність каприлату), дозволяють також вилучати з препаратів небажані білки, наприклад, агрегати, без впливу на активність і концентрацію самих імуноглобулінів та на їхні імунодуляційні властивості.

Характеристику деяких препаратів імуноглобулінів містить таблиця 2.39.

Таблиця 2.39

Характеристика окремих препаратів IVIG

Різновид IVIG	Форма	Концентрація IgG (%)	Осмолярність (мосмоль/л)	Концентрація цукрів	Концентрац Na+
Флебогамма	рідка	≥ 97	240–350	5% D-сорбітол	< 3,2 mEg
Інтратект μг/мл	рідка	≥ 96	300	відсутні; гліцин у ролі стабілізатора	< 10 ммоль/
Кіовіґ	рідка	≥ 98	дані відсутні	відсутні; гліцин у ролі стабілізатора	дані відсутн
Октагам	рідка	≥ 96	≥ 240	мальтоза 90 мг/мл	0% ≤ 30 ммоль/
Сандоглобулін	ліофілізована	≥ 96	433	сахароза 99,7 г/л	3,6 г/л

Від складу препаратів імуноглобулінів залежить як їхній терапевтичний ефект, так і поява побічних ефектів. Важливо, що імуноглобулін G може викликати і прозапальний, і протизапальний ефект – залежно від концентрації.

Прозапальний ефект можуть спричиняти низькі дози IgG – через механізм активації системи комплементу і зв’язування з рецептором FcγR на ефекторних клітинах, які відповідають за вроджений імунітет; протизапальний ефект викликається великими дозами IgG (56). Протизапальна активність пов'язана з невеликим числом молекул IgG, які зв’язують сіалову кислоту з гліканами Fc-фрагмента.

Імуноглобуліни можна давати внутрішньовенно та підшкірно.

Внутрішньовенні імуноглобуліни бувають у рідкій або ліофілізованій формі. Вони мають такі плюси:

1) можна за один раз дати велику дозу;

2) можна швидко досягти високої концентрації IgG у крові;

3) не відбувається накопичення імуноглобуліну в тканинах та місцевого протеолізу.

Звичайна доза внутрішньовенного імуноглобуліну становить 0,2–0,4 г/кг маси тіла на добу і дається через 3–5 днів.

Підшкірні імуноглобуліни вводять за допомогою спеціальної помпи. Вони добре переносяться хворими і дають змогу якийсь час підтримувати

достатньо високу концентрацію у крові. Доза підшкірного імуноглобуліну становить зазвичай 100 мг/кг маси тіла на тиждень (83).

2.5.3. Показання до лікування імуноглобулінами

Первинні синдроми дефіциту імуноглобулінів. Первинні синдроми дефіциту імуноглобулінів стосуються чотирьох основних імунних механізмів:

– порушення системи комплементу (вони можуть зачіпати всі складові комплементу або пов'язані з ними регуляторні білки);

– порушення фагоцитозу;

– синдроми дефіциту антитіл, що полягає у неспроможності біосинтезу специфічних імуноглобулінів;

– порушення клітинного імунітету (дефекти Т-лімфоцитів, а також складні дефекти гуморального та клітинного імунітету).

Хворі з недіагностованими синдромами імунодефіциту страждають від частих інфекцій, які зазвичай перебігають тяжко. Пріоритетним лікуванням, особливо при синдромах, що полягають у неспромозі до синтезу антитіл, є субституційне (замісне) переливання імуноглобулінів. У дослідженнях задокументована значущість великих доз імуноглобулінів: вони знижують число заражень, скорочують тривалість застосування антибіотиків та строк шпиталізації.

Проведений ретроспективний аналіз застосування імуноглобулінів виявив, що у дітей число і тяжкість інфекцій корелювали з дозою IG.

Дослідження, що охоплювало 29 пацієнтів, довело ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну при синдромі гіперглобулінемії IgM. Вдалося досягти зниження числа захворювань на цереброспінальні менінгіти і на запалення легень. Інші дослідження також свідчать, що застосування імуноглобулінів при різноманітних синдромах імунодефіциту суттєво знижує ризик інфекцій та легеневих ускладнень у хворих. Результати дослідження, здійсненого на малій групі хворих із синдромом Віскотта-Олдріча, показують, що застосування внутрішньовенних IVIG знижує ризик інфекцій та збільшує число тромбоцитів. При цьому субституційне лікування IVIG рекомендується лише в нечисленних випадках: при рецидивній серйозній інфекції та при діагностованому дефіциті утворюваних антитіл після щеплення. Препарати імуноглобулінів показані хворим із значним зниженням концентрації IgG та супровідним зниженням концентрації IgA та/або IgM і при цьому з бактеріальними інфекціями в анамнезі. Лікування імуноглобулінами триває до кінця життя. Початкова доза внутрішньовенних імуноглобулінів (насичувальна доза) має становити 0,4–0,8 г/кг маси тіла, подальші дози – 0,4–0,6 г/кг маси тіла на місяць. З огляду на індивідуальні відмінності в дистрибуції IgG та його катаболізмі слід визначати його концентрацію через кожні 2 місяці протягом перших 8 місяців лікування. Вирішальним параметром у визначенні підтримувальної

дози є клінічний стан хворого, тож деякі пацієнти можуть потребувати й більших доз імуноглобулінів.

Таблиця 2.40

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при первинних синдромах дефіциту

Показання	**Сила аргументу**
Первинні синдроми дефіциту імуноглобулінів, які супроводжуються дефіцитом антитіл та підвищенням ризику інфекцій	2B

Хвороба Кавасакі. Хвороба Кавасакі (синдром ураження слизових оболонок, шкіри та лімфовузлів) є однією з форм запалення судин і виявляється у дітей, зокрема в немовлят. У 25% хворих патологічний процес зачіпає і коронарні судини, що призводить до інфарктів, аневризм і наглої смерті. Доцільність застосування IVIG доведена багатьма метааналізами та проспективними багатоцентровими дослідженнями. Метааналіз, проведений Оатс-Вайтгед і колективом дослідників, виявив, що застосування одиночної дози внутрішньовенних імуноглобулінів величиною 2 г/кг маси тіла суттєво знижує появу нових порушень у коронарних судинах впродовж 30 днів спостереження. Інший метааналіз, який базувався на спостереженнях за більш ніж 3400 хворих, показав, що застосування IVIG запобігає виникненню аневризм.

Після встановлення діагнозу хворі мають одержати одиночну дозу імуноглобулінів величиною 2 г/кг маси тіла в поєднанні з великою дозою ацетилсаліцилової кислоти. У разі відсутності імунної відповіді або у випадку рецидиву хвороби впродовж 48 годин велике число хворих може потребувати повторення лікування. Якщо IVIG виявляються неефективними, другим напрямком лікування є глікокортикостероїди.

Таблиця 2.41

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при хворобі Кавасакі

Показання	**Сила аргументу**
Застосування великих доз внутрішньовенного імуноглобуліну в поєднанні з ASA (ацетилсаліциловою кислотою) є пріоритетним методом лікування	1A

Доза: 0,2–0,4 г/кг маси тіла протягом 2–5 днів або 2,0 г/кг маси тіла одиночною дозою.

Аутоімунна тромбоцитопенія. Аутоімунна тромбоцитопенія (ITP – *Immune Thrombocytopenic Purpura*) виникає в результаті вироблення тромбоцитарних аутоантитіл.

У дітей ця хвороба виявляється рідко і зазвичай діагностується як супровідна щодо іншої хвороби – ймовірно, тому, що кровотечі, які

загрожують життю, є явищем спорадичним; при цьому приблизно у 80% дітей ITP є захворюванням, що припиняється самостійно, і тромбоцитопенія зникає протягом 6–8 тижнів.

Попервах ця хвороба лікування не вимагає, однак лікарський нагляд є необхідним. Якщо ж діти з ITP все-таки потребують лікувальних дій, то терапія має розпочинатися з подачі великої дози імуноглобуліну анти-RhD, глікокортикостероїдів або препарату під назвою ритуксимаб (який застосовується поза реєстрацією – *off label*). Внутрішньовенні імуноглобуліни рекомендується застосовувати у разі серйозних кровотеч або для дітей, які мають пройти хірургічні процедури з ризиком кровотечі.

Таблиця 2.42

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при аутоімунній тромбоцитопенії в дітей

Показання	**Сила аргументу**
IVIG слід давати дітям з ITP у разі серйозних кровотеч, а також перед хірургічними процедурами з ризиком кровотечі	1A

Доцільність лікування внутрішньовенними імуноглобулінами аутоімунної тромбоцитопенії в дорослих підтверджена сильними аргументами (40). Для дорослих застосування IVIG рекомендується у випадку кровотеч, які загрожують життю, та зниженого числа тромбоцитів. Показанням до застосування IVIG є також аутоімунна тромбоцитопенія, яка не реагує на лікування глікокортикостероїдами та/або імуноглобуліном анти-RhD (Rh_0). У ситуаціях загрози життю переливання концентрату тромбоцитів при імунній тромбоцитопенії спричиняється до швидкого зростання числа тромбоцитів, але цей терапевтичний ефект є короткочасним.

Таблиця 2.43

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при аутоімунній тромбоцитопенії в дорослих

Показання	**Сила аргументу**
Хворі з аутоімунною тромбоцитопенією перед інвазивними діагностичними або хірургічними процедурами	1A

Наразі немає повідомлень про дослідження, які б порівнювали ефективність застосування глікокортикостероїдів та імуноглобулінів для вагітних жінок з аутоімунною тромбоцитопенією. Стандартним засобом лікування таких пацієнток є глікокортикостероїди. Якщо така терапія виявляється неефективною, рекомендується переливання IVIG.

Доза: 0,8–1,0 г/кг маси тіла у перший день, повторювати протягом наступних 3-х днів; або 0,4 г/кг маси тіла впродовж 2–5 днів.

Посттрансфузійний тромбоцитопенічний діатез. Посттрансфузійний тромбоцитопенічний діатез (PTP – *Post Transfusion Purpura*) виявляється насамперед після переливання еритроцитів жінкам у період вагітності. Часто

РТР виявляється після хірургічного втручання. Число тромбоцитів приблизно у 85% хворих падає до 10 х 10^9/л, а геморагічний діатез є загальнопоширеним явищем. Причиною цього є антитіла, які вступають у реакцію зі специфічними антигенами тромбоцитів, особливо це стосується антигена HPA-1a. Ефективність лікування тромбоцитопенії при РТР оцінити важко – з огляду на: 1) терапію різними лікарськими препаратами за короткий період часу; 2) повільне виявлення результатів лікування; 3) можливу самовільну ремісію.

Кілька описаних випадків показало ефективність проведення паралелей між терапією глікокортикостероїдами та лікуванням великими дозами внутрішньовенних імуноглобулінів. Контрольні дослідження не здійснювалися. РТР є захворюванням, що потенційно загрожує життю. IVIG рекомендуються при тяжкому геморагічному діатезі.

Альтернативним лікуванням є подача глікокортикостероїдів та застосування лікувального плазмообміну.

Таблиця 2.44

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при посттрансфузійному тромбоцитопенічному діатезі

Показання	**Сила аргументу**
IVIG рекомендуються хворим із посттрансфузійним тромбоцитопенічним діатезом та крововиливами	2C

Доза: внутрішньовенні імуноглобуліни у дозі 1,0 г/кг маси тіла впродовж 2-х днів поспіль або 0,4 г/кг маси тіла щодня протягом 5-ти днів.

Вторинні синдроми імунодефіциту у хворих із лімфомами та мієломами, які пройшли лікування імуносупресивними препаратами або алотрансплантацію кровотворних клітин. Клінічно значущі дефіцити антитіл визначаються за кількістю бактеріальних заражень на рік. Ознакою дефіциту є як мінімум три випадки серйозних бактеріальних інфекцій дихальної, травної та/або видільної системи або один випадок сепсису.

Дослідження показують, що застосування внутрішньовенних імуноглобулінів може бути ефективним засобом профілактики бактеріальних інфекцій у хворих із вторинними синдромами імунодефіциту.

IVIG можуть застосовуватися для хворих зі зниженою концентрацією IgG, а також тих, для яких профілактична антибіотикотерапія є неефективною. Лікарський нагляд над такими хворими має тривати щонайменше рік, і якщо число заражень та шпиталізацій не меншає, то лікування імуноглобулінами слід перервати.

Рандомізоване дослідження, проведене колективом *UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma*, показало, що застосування IVIG ефективно запобігає виникненню бактеріальних інфекцій

у хворих із мієломою в фазі плато і зниженою концентрацією IgG. Ці хворі мають проходити лікування IVIG протягом 6–12 місяців.

Таблиця 2.45

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при вторинних синдромах імунодефіциту

Показання	**Сила аргументу**
Для хворих із лімфомами та мієломами, які супроводжуються вторинним синдромом дефіциту антитіл та рецидивуючими інфекціями, слід застосовувати IVIG	1A
Хворим із хронічною імуносупресією, хворим після пересадки кровотворних клітин, а також хворим із злоякісними новоутвореннями, у яких виявлено вторинний імунодефіцит, слід давати IVIG з метою профілактики інфекцій	1C

Доза: застосовують 0,2–0,4 г/кг маси тіла з інтервалом у 3–4 тижні з метою профілактики інфекцій.

У разі алогенної пересадки кровотворних клітин внутрішньовенні імуноглобуліни застосовують при появі гіпогаммаглобулінемії – з метою профілактики інфекцій, а також для зниження ризику виникнення гострої хвороби GvHD («трансплантат проти хазяїна». Давати імуноглобуліни при хронічній формі GvHD із нормальною концентрацією IgG, щоб пом’якшити симптоматику захворювання, не рекомендується. Два масштабні метааналізи свідчать про ефективність IVIG у профілактиці інфекцій, що виникають унаслідок пересадки кісткового мозку. Однак наразі немає контрольних досліджень, які б свідчили про ефективність IVIG у лікуванні заражень цитомегаловірусом (ЦМВ): тут стандартом є лікування ганцикловіром.

Синдром Ґієна-Барре. Раціональним обґрунтуванням застосування IVIG при лікуванні синдрому Ґієна-Барре (GBS – *Guillain-Barre Syndrom*) є його аутоімунна етіологія. Ефективність імуноглобулінів залежить від їх конкуренції з синтезом антитіл проти нейронів та сповільнення вивільнення медіаторів запальної реакції, а також процесу ураження нервів. До того, як почали застосовуватися внутрішньовенні імуноглобуліни, 10% хворих на синдром Ґієна-Барре помирали, а 20% залишалися тією чи іншою мірою неповносправними (інвалідизованими). Спершу було запроваджено лікувальний плазмообмін, і рандомізоване дослідження, результати якого були опубліковані у 1985 році, виявило корисність цього методу лікування. Саме лікувальний плазмообмін став золотим стандартом, із яким порівнювалися всі інші методи лікування. Перші рандомізовані дослідження застосування IVIG при GBS, проведені ван дер Меком та колективом дослідників, виявили схожу ефективність обох методів лікування. У п’ятьох дослідженнях, що охопили 582 хворих, які проходили лікування великими дозами внутрішньовенних імуноглобулінів, було виявлено покращення на шкалі ступенів неповносправності (інвалідизації), і ця ефективність була

подібною до ефективності після лікувального плазмообміну. Ефективність IVIG було доведено на групі хворих, які не могли самостійно ходити і яких почали лікувати IVIG протягом перших 2-х тижнів від виявлення ослаблення м'язів. В одному з опублікованих досліджень було здійснено порівняння лікувального плазмообміну як самостійної процедури та лікувального плазмообміну, після якого були ще застосовані IVIG. Було обстежено 128 хворих, однак статистично значущої додаткової користі після застосування IVIG у них не виявлено.

Що стосується дітей, прогнози яких, як правило, оптимістичніші, ніж дорослих, – обмежені результати відкритих досліджень свідчать, що застосування IVIG прискорює одужання, якщо порівнювати з виключно симптоматичним лікуванням.

Таблиця 2.46

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при синдромі Ґієна-Барре

Показання	**Сила аргументу**
Для хворих із синдромом Ґієна-Барре – як пріоритетний метод лікування	1A
Після лікувального плазмообміну застосування IVIG не рекомендується	1B
Для дітей із синдромом Ґієна-Барре застосування IVIG рекомендується як пріоритетний метод лікування	1C

Доза: 0,4 г/кг маси тіла щоденно протягом 5-ти днів.

У французькому дослідженні подача 0,4 г/кг маси тіла впродовж 3-х днів виявилася трохи менш ефективною, ніж та сама доза 0,4 г/кг маси тіла, яка застосовувалася протягом 6-ти днів (72).

Хронічна запальна демієлінізаційна полінейропатія. При хронічній запальній демієлінізаційній полінейропатії (CIDP – *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*) патологічні зміни пов'язані зі специфічними антитілами проти антигенів, які розташовуються на нервах.

Ефективність застосування IVIG при CIDP було підтверджено в сімох рандомізованих контрольних дослідженнях, які охопили 284 хворих. Ці дослідження були підсумовані у систематичному огляді *Cochrane*.

Метааналіз п'яти контрольних досліджень із плацебо, які охопили 232 хворих, показав, що застосування IVIG спричиняється до значного покращення на шкалі ступенів неповносправності (інвалідизації). Доцільність лікування хронічної запальної полірадикулонейропатії внутрішньовенними імуноглобулінами слід зважити у випадку хворих із помірною або тяжкою інвалідизацією. При сенсомоторній формі CIDP застосування IVIG є пріоритетним методом лікування. Перерви у лікуванні не повинні спричинятися до погіршення стану хворого.

Таблиця 2.47

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при хронічній запальній демієлінізаційній полінейропатії

Показання	**Сила аргументу**
Пріоритетним методом лікування хворих із CIDP є застосування імуноглобуліну	1A
Для хворих із CIDP, які виявляють резистентність до лікування глікокортикостероїдами, лікування IVIG має застосовуватися як довгострокова терапія	2A

Доза: спершу імуноглобуліни слід давати у дозі 0,2 г/кг маси тіла щоденно протягом 5-ти днів; при довгостроковому лікуванні – 0,2–0,4 г/кг маси тіла через кожні 4–8 тижнів.

Альтернативним лікуванням є застосування глікокортикостероїдів або процедури лікувального плазмообміну. Вибір методу лікування залежить від індивідуальної клінічної картини хворого.

Багатовогнищна моторна невропатія. Застосування IVIG при багатовогнищній моторній невропатії (MMN – *Multifocal Motor Neuropathy*) явно впливає на клінічну симптоматику. Було виявлено, що більшої ефективності IVIG вдається досягти у випадку хворих із високим титром антитіл проти гангліозиду GM1 та повним блоком проведення. Ефективність IVIG при багатовогнищній моторній невропатії було підтверджено у 4-х рандомізованих контрольних клінічних дослідженнях, у яких брало участь 45 хворих.

Близько 80% хворих, які проходять лікування IVIG, демонструють імунну відповідь; приблизно в 1/3 хворих вдається підтримувати ремісію більш як 12 місяців після одного курсу терапії. 50% хворих на MMN потребують подальших переливань IVIG, а деяким з них необхідна імуносупресивна терапія.

Таблиця 2.48

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при багатовогнищній моторній невропатії

Показання	**Сила аргументу**
Хворі з багатовогнищною моторною невропатією мають отримувати IVIG на початку лікування	1A

Доза: рекомендується 0,4 г/кг маси тіла щоденно протягом 5-ти днів поспіль.

Міастенія. Основний симптом міастенії – порушення нервово-м’язової трансмісії – спричиняється антитілами, спрямованими проти рецептора ацетилхоліну або, рідше, проти тирозинової кінази, специфічної для м’язів. Перше рандомізоване контрольне дослідження ефективності й толерантності

IVIG та лікувального плазмообміну опублікували Ґайдос і колектив дослідників: вони виявили схожість впливу цих лікувальних методів на покращення стану здоров'я хворих. Інші клінічні дослідження, також із контролем та рандомізацією, також зафіксували покращення на шкалі сили м’язів. Сумарно дослідженнями було охоплено 338 хворих. Спостерігалося суттєве збільшення сили м’язів на шкалі MMS (*Myasthenic Muscular Score*), особливо у хворих із тяжкою формою міастенії.

У сучасних рекомендаціях, розроблених EFNS (*European Federation of Neurological Societies*), а також у двох недавніх оглядах *Cochrane* зроблено такий висновок: IVIG показані для короткострокового лікування гострих і тяжких випадків міастенії (35, 38). Ефективність IVIG схожа з ефективністю лікувального плазмообміну.

Таблиця 2.49

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при міастенії

Показання	**Сила аргументу**
Рекомендується застосовувати IVIG при лікуванні міастенічного кризу, а також для досягнення покращення при тяжкій формі міастенії	1A

Великі дози внутрішньовенних імуноглобулінів застосовуються також при підготовці хворого до тимектомії. Однак наразі немає контрольних досліджень, які б підтверджували доцільність таких дій (3).

Доза: 0,4 г/кг маси тіла щоденно протягом 5-ти днів поспіль.

Міастенічний синдром Ламберта-Ітона. Міастенічний синдром Ламберта-Ітона (LEMS – *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*) є захворюванням пресинаптичної частини нервово-м’язової зв’язки; захворювання це має аутоімунний характер. LEMS спричиняється наявністю антитіл класу IgG, спрямованих проти потенціал-керованих кальцієвих каналів (VGCC – *Voltage-Gated Calcium Channels*). Частина випадків LEMS має параканкрозне походження – головним чином це стосується дрібноклітинного раку легень. У рандомізованому контрольному дослідженні, яке охопило 9 хворих, ефективність IVIG у дозі 2 г/кг маси тіла порівнювалося з плацебо. Доведено, що імуноглобуліни спричинилися до значного збільшення сили м’язів, яке супроводжувалося зниженням концентрації антитіл проти VGCC. Це покращення спостерігалося через 2–4 тижні після подачі IVIG.

Окрім внутрішньовенних імуноглобулінів, при лікуванні LEMS можна застосовувати глікокортикостероїди, імуносупресивні препарати, а також лікувальний плазмообмін.

У випадку хворих із значним ослабленням сили м’язів, які не реагують на стандартне лікування, слід застосовувати великі дози внутрішньовенних імуноглобулінів.

Таблиця 2.50

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при міастенічному синдромі Ламберта-Ітона

Показання	**Сила аргументу**
Можна застосовувати IVIG при LEMS, якщо стандартне лікування виявляється неефективним або неможливим до застосування	2A

Доза: 0,4 г/кг маси тіла щоденно протягом 5-ти днів поспіль.

Дерматоміозит. Дерматоміозит зараховують до судинно-колагенових захворювань. Патологічні зміни стосуються структур сполучної тканини: виникають запальні навколосудинні набряки, а просвіт судин перекривається фібриновими згустками.

Наразі опубліковано результати лише одного рандомізованого контрольного дослідження, в якому порівнювалась ефективність лікування IVIG з ефективністю преднісона. Дослідження охопило 15 хворих; лікування тривало 3 місяці. Неврологічний стан хворих, яких лікували IVIG, суттєво покращав як у плані симптоматики, так і на модифікованій шкалі MRC.

Відкриті дослідження після лікування IVIG виявили покращення у 82% хворих, серед яких були й діти.

IVIG можна застосовувати як один з методів лікування хворих на дерматоміозит, які не демонструють достатньо доброї реакції на довготривалу подачу преднісона. IVIG можна рекомендувати в поєднанні з імуносупресивними препаратами – з метою зниження підтримувальної дози.

Таблиця 2.51

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при дерматоміозиті

Показання	**Сила аргументу**
IVIG показані хворим із дерматоміозитом, резистентним до стандартного лікування, або з тяжкою формою дерматоміозиту	2B

Синдром м’язової скутості. Єдине рандомізоване дослідження, проведене над синдромом м’язової скутості (SPS – *Stiff Person Syndrome*), свідчить про ефективність лікування IVIG. Дослідження охопило 16 хворих; дія внутрішньовенних імуноглобулінів порівнювалася з плацебо; виявлено суттєве зменшення міри м’язової скутості ($p = 0,01$). У 70% хворих, які проходили лікування IVIG, спостерігалося значне покращення ходи.

Згідно з рекомендаціями EFNS, лікування імуноглобулінами має здійснюватися лише в тих випадках, коли стандартне лікування (глікокортикостероїди, лікувальний плазмообмін та симптоматична терапія) виявляється неефективним.

Парапротеїнемічні демієлінізаційні невропатії. Парапротеїнемічні невропатії – це невропатії, пов'язані з моноклональними гамапатіями IgG, IgM або IgA. Було проведено два рандомізовані контрольні дослідження, які охопили 33 хворих із невропатією IgM, та одне рандомізоване дослідження, яке порівнювало ефективність застосування внутрішньовенних імуноглобулінів з інтерфероном α. Виявлено короткочасні покращення у сфері сенсорних порушень, а також зникнення моторної симптоматики. Достатньо достовірних доказів ефективності IVIG при невропатіях, пов'язаних із парапротеїнеміями класу IgG або IgA, наразі немає. Доцільність застосування IVIG можна зважувати у випадках невропатії, пов'язаної з IgM, якщо захворювання супроводжується значними порушеннями фізичної справності або раптовим погіршенням стану хворого.

Таблиця 2.52

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при парапротеїнемічних невропатіях

Показання	**Сила аргументу**
IVIG показані хворим із парапротеїнемічною невропатією IgM, яка супроводжується значними порушеннями фізичної справності або раптовим погіршенням стану хворого	2B

Розсіяний склероз. Розсіяний склероз (SM – *Sclerosis Multiple*) – це хронічне запальне захворювання центральної нервової системи демієлінізаційно-деградаційного характеру. При рецидивуючо-ремісійній формі розсіяного склерозу основним лікуванням є імуномодуляційне. Перші проведені дослідження виявили ефективність IVIG для хворих із рецидивуючо-ремісійною формою SM. З огляду на методологічну обмеженість проведених клінічних проб застосування внутрішньовенних імуноглобулінів рекомендувалося як лікування другої лінії. У свою чергу, багатоцентрове дослідження PRIVIG (*Prevention of Relapse with Intravenous Immunoglobulin*), започатковане з метою встановлення оптимальної дози IVIG, не підтвердило їх ефективності (36). Подальші дослідження виявили, що подача IVIG зменшує ймовірність прогресії, а також знижує число та обсяг змін у T2-зумовлених картинах магнітного резонансу, в порівнянні з групою плацебо. Ґрей та колектив дослідників зорганізували дослідження з контрольною групою: хворим на первинно чи вторинно прогресуючий SM протягом 2-х років щомісяця давали IVIG у дозі 0,4 г/кг маси тіла; це дослідження виявило подовження часу відсутності прогресії у групі хворих із первинно прогресуючою формою розсіяного склерозу.

Подача IVIG рекомендується як лікування другої лінії при рецидивуючо-ремісійній формі захворювання, у випадках, коли до іншої терапії вдатися не можна (наприклад, при небажаних реакціях, викликаних застосовуваними ліками, при супутніх захворюваннях або вагітності). Не слід застосовувати внутрішньовенні імуноглобуліни у функції замісного (компенсаторного)

лікування відносно метилпреднізолону при вторинно прогресуючій формі SM, а також при лікуванні рецидивів хвороби.

Таблиця 2.53

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при розсіяному склерозі

Показання	**Сила аргументу**
IVIG показані хворим із розсіяним склерозом у рецидивуючо-ремісійній формі в разі неможливості застосування основної терапії	2B

Тяжкі бактеріальні інфекції та септичний шок. У випадках інфекцій внутрішньовенні форми імуноглобулінів справляють на імунну систему модуляційний вплив – завдяки редукції надмірно вираженої запальної реакції, завдяки нейтралізації ендо- та екзотоксинів (особливо класів A та M, які характеризуються наявністю антитіл, спрямованих проти ліпополісахароїду – LPS), завдяки покращенню опсонізуючих властивостей, запобіганню неспецифічній активації системи комплементу, а також завдяки своїй протекційній дії, пов’язаній з вивільненням токсинів із бактерій. Переливання імуноглобулінів компенсує їх знижену концентрацію, яка може спричинятися катаболізмом, що охоплює насамперед високоструктурні білки. На початку 1990-х років були опубліковані роботи, в яких доводилося, що імуноглобуліни позитивно впливають на лікування тяжких інфекцій. У випадку імуноглобуліну G, який застосовувався в дозі 0,4 г/кг маси тіла у 3-х подачах поспіль, виявлено статистично значуще зниження смертності – 38% проти 67% у контрольній групі. Крім того, застосування імуноглобуліну, збагаченого на класи A та M, у дозі 600 мг у перший день і 300 мг у другий та третій дні також пов’язувалося зі зниженням смертності: 32% у контрольній групі проти 4% у групі, яка проходила лікування.

Незважаючи на теоретичні вигоди, які могли б випливати з вищенаведених механізмів дії та позитивного клінічного досвіду застосування імуноглобулінів при сепсисі, ці заходи не знайшли схвалення на Міжнародному форумі з проблем сепсису (*International Sepsis Forum*), який відбувся 2001 року у Відні. Група експертів дійшла висновку, що застосовувати імуноглобуліни при тяжкому сепсисі в дорослих та дітей недоцільно.

Протягом кількох останніх років з’явилися нові клінічні роботи та метааналізи, що охоплювали великі групи хворих із тяжкими інфекціями, на прикладі яких досліджувалася придатність імуноглобулінів для терапії подібних випадків. Одне з досліджень охопило 211 хворих із нейтропенією та тяжкою інфекцією. У терапії досліджуваної групи додатково застосовували імуноглобулін, збагачений на IgA та IgM, який давали за такою схемою: спершу 900 мг/кг маси тіла, а потім 11 доз по 100 мг через кожні 6 годин. Смертність упродовж 28 днів становила 26,2% у лікованій групі проти 28,2%

у контрольній групі; різниця виявилася статистично незначущою. Схожа ситуація спостерігалась і впродовж 60 днів: 17,1% проти 16,7% відповідно. Різниця у смертності не була значущою і в підгрупі із септичним шоком: 51,9% проти 54,8%.

Схожі результати показало й інше дослідження, яке охопило 653 хворих із тяжкою інфекцією. У лікованій групі застосовували препарат, що містив імуноглобулін G: його давали в дозі 600 мг/кг маси тіла в перший день і 300 мг/кг маси тіла наступного дня. Смертність упродовж 28 днів становила 37,3% у лікованій групі проти 39,3% у контрольній.

Масштабний метааналіз, що включав у себе 27 різнохарактерних досліджень, які проводилися в період 1981–2006 рр., охопив 2002 дорослих та дітей із тяжкими інфекціями, при лікуванні яких застосовували імуноглобулін. З цього метааналізу випливає, що відносне зниження ризику загибелі в дорослих становило 15%, а в дітей – 34%. Було помічено, що особливо позитивну дію демонструють препарати, які містять IgA та IgM. У своїх висновках автори роботи зазначають, що, незважаючи на позитивні результати метааналізу, він не дає підстав для того, щоб лікування імуноглобулінами визнати додатковою допоміжною терапією.

Із вищеописаними спостереженнями узгоджуються й висновки іншого метааналізу, виконаного на матеріалі 14 робіт, що охопили 1003 хворих із тяжкими інфекціями або після септичного шоку, яким давали препарати імуноглобуліну в дозі 0,75–1,0 г/кг маси тіла – усереднено 0,92 г/кг маси тіла, але найкращі результати були пов’язані з дозуванням понад 1,0 г/кг маси тіла. Було виявлено позитивний вплив імуноглобуліну на зниження смертності (OR 0,65 $p < 0,0005$). Однак – з огляду на різнорідність аналізованого матеріалу в плані способів здійснення досліджень – результати слід інтерпретувати з великою обережністю.

Більш переконливі результати щодо позитивного впливу імуноглобулінів на лікування стосувалися G-позитивних інфекцій, викликаних стрептококами та стафілококами. Було зафіксоване зниження смертності в 3,6 рази при синдромі стрептококового токсичного шоку (STSS – *Streptococcal Toxic Shock Syndrome*) – завдяки додатковому включенню в лікування імуноглобуліну G (26). При тяжких інфекціях, викликаних *Streptococcus* групи А, зокрема й STSS, рекомендується включати у лікування імуноглобуліни, якщо стандартна терапія не дає потрібних результатів. Позитивний ефект лікування імуноглобулінами зумовлюється здатністю імуноглобулінів нейтралізувати бактеріальні токсини та покращувати опсонізуючі властивості. Імуноглобуліни можуть застосовуватися при тяжких стафілококових інфекціях, особливо при тих, для лікування яких у великих кількостях продукують лейкоцидин *Panton Valentin*, який призводить до некрозу тканин легень, а також при тяжких рецидивуючих інфекціях, викликаних *C. difficile*, якщо стандартна терапія не дає належних результатів.

У нещодавно виданих рекомендаціях «*Surviving Sepsis Compaign*», що стосуються лікування тяжкого сепсису та септичного шоку в дорослих, немає

згадок про можливість додаткового лікування імуноглобулінами. Автори роботи радять зважувати доцільність терапії із застосуванням імуноглобулінів тільки при тяжкому сепсисі в дітей, оскільки в рандомізованому дослідженні, яке охопило 100 дітей із сепсисом, було виявлено, що терапія з використанням імуноглобулінів спричинилася до зниження ризику загибелі та зменшення числа супутніх ускладнень, насамперед синдрому DIC (дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії).

Таблиця 2.54

Рекомендації щодо переливання імуноглобулінів при синдромі бактеріального токсичного шоку

Показання	**Сила аргументу**
IVIG показані хворим із синдромом токсичного шоку, викликаного *Staphylococcus aureus*, якщо стандартна терапія не дає належних результатів	2C

2.5.4. Непередбачені реакції при внутрішньовенному застосуванні імуноглобулінів

Непередбачені реакції після переливання препаратів імуноглобулінів спостерігається приблизно у 20% хворих, які проходять це лікування. Ці реакції можуть виявлятися несподівано вже під час переливання препарату або безпосередньо після закінчення його подачі, а можуть дати про себе знати через кілька годин чи навіть днів. Це алергічні реакції, пов’язані з переливанням мікроагрегатів імуноглобулінів, молекул комплексів антиген-антитіло, β-ліпопротеїнів або вуглеводів, які застосовуються як стабілізатори у процесі вироблення імуноглобулінів. Станґель та колектив дослідників дали оцінку застосуванню IVIG для неврологічних хворих. Найчастіше спостерігалися легкі посттрансфузійні реакції (10% переливань), як-от остуда, жар, свербіж шкіри та нудота. Головні болі було зафіксовано у 30% лікувальних циклів. Тяжкі непередбачені реакції, через які довелося припинити переливання, спостерігалися в 4% усіх лікувальних циклів: ішлося про тромбоз шийної вени, алергічні реакції та стенокардичний біль. Інтенсивність непередбачених реакцій залежить від швидкості переливання великих об’ємів IVIG; зазвичай такі реакції зникають після сповільнення темпу або після припинення переливання препарату. Якщо ж симптоми не зникають або реакція перебігає тяжко, хворому слід дати глікокортикостероїди або антигістамінні препарати. Премедикацію цими препаратами слід застосовувати перед кожним черговим переливанням.

У випадку застосування великих доз IVIG для хворих із гіпогамаглобулінемією може настати анафілактичний шок. Це зокрема стосується хворих із дефіцитом IgA, а також тих людей, у яких було підтверджено наявність антитіл анти-IgA. Ці антитіла виявляються у 18% хворих із гіпогамаглобулінемією.

Багато непередбачених реакцій, що виявляються після переливання IVIG, залежать від різновиду препаратів імуноглобулінів, які можуть відрізнятися різновидом стабілізаторів, концентрацією білка, pH, а також числом молекул. До рідкісних реакцій належить гемоліз, що зумовлюється наявністю антитіл анти-RhD у препаратах.

Під час лікування хворих великими дозами IVIG можливі також нефрологічні реакції, зокрема нефротичний синдром зі збільшеною концентрацією креатиніну в сироватці крові, а також кардіологічні ускладнення, що виявляються у серцевій недостатності. Це є наслідком великої концентрації вуглеводів у препаратах імуноглобулінів – саме з цим, імовірно, пов'язане ураження ниркових канальців. Ризик серцевої недостатності може також зумовлюватися фактом переливання великих об'ємів рідин, а також великою концентрацією натрію в деяких препаратах.

Інша реакція – це асептичний цереброспінальний менінгіт. Він виявляється протягом 24 годин після переливання. Його симптоми: сильний головний біль, скутість у шиї, а також плеоцитоз цереброспінальної рідини. Це запалення, описане в 11% пацієнтів із неврологічними захворюваннями, які проходили лікування імуноглобулінами, триває недовго, і наслідки його є клінічно незначущими. Лікування має бути симптоматичним. Етіологія асептичного цереброспінального менінгіту наразі не з'ясована; можливо, вона пов'язана зі змінами осмотичного тиску у мозку.

Серед місцевих реакцій на переливання великих доз імуноглобулінів слід згадати еритему шкіри, біль у місці ін'єкції, а також запалення вен. Внутрішньовенні препарати з низьким pH, якщо застосовувати їх для хворих із порушеннями кислотно-лужного балансу або для новонароджених, можуть викликати подразнення і некроз тканини в місці переливання.

У 6% хворих, яким переливалися IVIG, спостерігалися зміни в результатах лабораторних аналізів: аномалії у сфері активності ензимів печінки, зміни числа лейкоцитів та еритроцитів. Однак жодна з цих змін клінічного значення не мала.

У групі дітей спостерігалося більше число реакцій. Дослідження, проведені в Японії, виявили непередбачені реакції у 4/11 дітей, яким переливалися великі дози IVIG з приводу синдрому Ґієна-Барре (8).

2.5.5. Застосування імуноглобуліну G анти-RhD

Імуноглобулін IgG анти-RhD застосовують для профілактики конфлікту RhD. Профілактика конфлікту RhD має на меті пригнічення первинної імунної відповіді матері на антиген RhD плода шляхом подачі RhD-негативній матері антитіл анти-RhD.

Розрізняють специфічну та неспецифічну профілактику.

Неспецифічна профілактика полягає у:

– суворому дотриманні принципів переливання крові та її компонентів (переливатися має виключно кров, сумісна за групою, а також за всіма окремими стандартними антигенами еритроцитарної системи);

– застосуванні тільки одноразового приладдя для ін’єкцій;

– обмеженні до необхідного мінімуму будь-яких контактів із чужою кров'ю (це стосується як медичних дій, так і поза медичних).

Специфічна профілактика полягає у внутрішньом’язовій подачі адекватної дози імуноглобуліну анти-RhD.

Рекомендації щодо подачі імуноглобуліну анти-RhD:

1. Імуноглобулін анти-RhD у дозі 150 μг дають RhD-негативним жінкам у 28–30 тижні вагітності.

2. Імуноглобулін анти-RhD дають RhD-негативним жінкам не пізніше ніж протягом 72 годин:

2.1. Після народження RhD-позитивної дитини:

2.1.1. 150 μг – якщо пологи були фізіологічними.

2.1.2. 300 μг – якщо пологи були патологічними (наприклад, кесарів розтин, ручне виймання плаценти, чистка ложечкою порожнини матки, народження мертвого плода), а також у випадку двійнят.

2.2. Після самовільного викидня або переривання вагітності, після інвазивної пренатальної діагностики, після усунення позаматкової вагітності, а також у випадку загрози передчасних пологів із кровотечею з родових шляхів:

2.2.1. 50 μг – до 12 тижня вагітності.

2.2.2. 150 μг – після 12 тижня вагітності.

3. Перед подачею імуноглобуліну анти-RhD слід виконати такі кваліфікаційні аналізи:

3.1. На крові матері – аналіз антитіл анти-RhD шляхом непрямого антиглобулінового тесту.

3.2. На крові дитини (можна використовувати пуповинну кров) – визначення антигена D системи Rh, а також прямий антиглобуліновий тест.

4. До подачі імуноглобуліну анти-RhD може бути кваліфікована RhD-негативна жінка, у якої вищезгаданий тест не виявив антитіл анти-RhD і дитина якої є RhD-позитивною з негативним антиглобуліновим тестом. Якщо доступу до крові дитини немає, то до подачі імуноглобуліну анти-RhD кваліфікують RhD-негативну жінку, в якої не виявлено антитіл анти-RhD.

Жінка, яка отримала імуноглобулін анти-RhD під час вагітності, має повторно отримати відповідну дозу препарату після народження RhD-позитивної дитини. Перед подачею імуноглобуліну анти-RhD матері не роблять аналіз на антитіла анти-RhD, оскільки вони можуть бути присутні як пасивно набуті.

Відомості про подачу імуноглобуліну анти-RhD під час вагітності мають бути внесені до медичної документації пацієнтки та надані

імуногематологічній (серологічній) лабораторії, яка виконує кваліфікаційні аналізи для подачі імуноглобуліну анти-RhD.

2.6 Лікування розчинами альбуміну

2.6.1 Характеристика продукту

Розчини альбуміну для лікування хворих отримують із плазми шляхом фракціонування білків плазми за методом Кона. Фракціонування білків за методом Кона полягає у застосуванні етанолу, який знижує полярність розчину під час його виготовлення. Зниження полярності плазми та застосування достатньо низької температури дозволяє отримувати розчини альбуміну, які містять щонайменше 95% цього білка.

Розчини альбуміну містять близько 45 ± 15 μмоль/л натрію. Концентрація натрію в розчинах альбуміну може бути непостійною, тому при переливанні великих об'ємів білків слід контролювати концентрацію електролітів. Під час виготовлення застосовується стабілізатори, тож кожен розчин альбуміну містить не більш ніж 3,2 г/л каприлату натрію та близько 4,29 г/л ацетил триптофану. Усі доступні препарати альбумінів містять близько 200 μг/л алюмінію. Розчини альбуміну позбавлені ізоаглютинінів та групових субстанцій, отже, можуть переливатися незалежно від групи крові хворого. Крім того, вони не містять факторів згортання крові і не мають здатності перенесення кисню. Відповідно до якісних норм виробників, вони містять не більш ніж 10% полімерів та агрегатів.

При переливанні розчинів альбуміну ризик зараження хворобами, що переносяться через кров, є мінімальним: це забезпечується завдяки дуже ретельному відбору донорів плазми, аналізам на предмет захворювань, що переносяться через кров, та завдяки інактивації патогенів, що є частиною виробничого процесу.

Продуковані розчини альбуміну мають дві форми: ізоонкотичний розчин (4% та 5%) і гіперонкотичний розчин (20% та 25%). Активним компонентом є альбумін із молекулярною масою 66 kD, який містить 584 амінокислоти у відомій послідовності (секвенції).

Препарати альбуміну можна зберігати при кімнатній температурі, однак, на думку виробників, ця температура не повинна перевищувати +25°C. Розчини слід захищати від світла.

Розчини альбуміну добре переносяться хворими; можна їх переливати через проколи периферійних або центральних вен.

2.6.2. Фізіологічні функції альбуміну

Альбумін виробляється у печінці і становить близько 50% від усіх білків, що синтезуються цим органом. Молекулярна маса альбуміну коливається від 66 до 69 тисяч kD.

У фізіологічних умовах здається, що у виробленні альбуміну беруть участь лише 20–30% гепатоцитів. Однак у присутності стимулювальних факторів, як-от зміна онкотичного тиску та осмоляльності в екстрацелюлярних проміжках клітин печінки, а також під впливом підвищення концентрації інсуліну, гормонів щитоподібної залози та кортизолу вироблення альбуміну зростає у 2–3 рази.

Щоденне вироблення альбуміну становить 12–14 г, тобто 130–200 мг/кг маси тіла. Нормальна концентрація альбуміну в сироватці становить 3,5–5 г/дл. Альбумін відповідає за підтримання 80% онкотичного тиску; зниження концентрації альбуміну на 50% тягне за собою зниження онкотичного тиску на 30%.

4–5 г альбуміну на кг маси тіла знаходиться в екстрацелюлярному просторі, з них 30–40% міститься внутрішньосудинно, решта – у проміжній (інтерстиціальній) тканині.

У стресових, травматичних, шокових станах під впливом IL-6 (інтерлейкіну-6) вироблення альбуміну зменшується за рахунок вироблення білків гострої фази. Частково це компенсується переміщенням альбуміну з проміжного (інтерстиціального) простору до судинного. Якщо харчування підтримується на нормальному рівні, то синтез альбуміну у хворих у критичному стані швидко нормалізується.

Альбумін має оригінальну здатність зв’язування багатьох екзо- та ендогенних речовин, як-от вільні жирні кислоти, деякі стероїдні гормони, глутатіон, білірубін, триптофан, іони кальцію, міді, деякі лікарські препарати – антибіотики, антикоагулянти, дигоксин, нестероїдні протизапальні ліки. Крім того, альбумін виявляє антиоксидаційні властивості, модуляційні властивості у відношенні апоптозу, позитивно впливає на мікроциркуляцію гранулоцитів шляхом зменшення їх ролінгу та прилягання до ендотелію, а також має здатність зв’язування ендотоксину LPS (ліпополісахариду).

Альбумін має не лише транспортувальне значення у відношенні до зв’язаних із ним речовин, але й полегшує їх вбирання клітинами різних тканин (16).

В людей у нормальному стані здоров'я близько 4–5% альбуміну на годину переходить із внутрішньосудинного простору до інтерстиціального (TER – *transcapillary escape rate)*, з чого випливає, що період напіввиведення альбуміну з плазми – 16 годин. Повернення з інтерстиціального простору у кровообіг рідини, 80% якої становить білок, відбувається шляхами лімфатичної системи зі швидкістю 120 мл/год. TER радикально зростає у шоковому стані, при травмах, при сепсисі, у хворих із пізніми стадіями онкологічних захворювань; те саме, але з меншою інтенсивністю відбувається при цукровому діабеті, гіпоксемії, метаболічному ацидозі, під впливом норадреналіну і допаміну (16).

У хворих із тяжким сепсисом (порівняно зі здоровими людьми) вже через 15 хвилин після внутрішньовенної подачі альбуміну відбувається раптове падіння його концентрації більш ніж на 30%.

Підвищення концентрації альбуміну може бути наслідком його надмірної подачі або зневоднення. Падіння його концентрації відбувається внаслідок надмірного переливання рідин, підвищення TER при одночасному утрудненні повернення шляхами лімфатичної системи або фізіологічної гемодилюції, яка має місце при вагітності.

2.6.3. Показання до клінічного застосування розчинів альбуміну

Клінічні показання до застосування розчинів альбуміну випливають із його фізіологічних функцій. Альбумін застосовується при:

– гіповолемії;

– гіпоальбумінемії;

– інших показаннях (наприклад, для нормалізації транспортувальної функції).

Упродовж останнього десятиліття з'являється дедалі більше робіт, у яких критично оцінюється значення альбуміну при лікуванні хворих у тяжкому загальному стані, викликаному різними причинами.

Поставлено під сумнів «натуральний» характер альбуміну, оскільки в ході технологічних процесів відбувається фрагментація молекул альбуміну і виникають фрагменти поліпептидної природи, які справляють негативний вплив на організм, що виявляється в активації запальних процесів, взаємодії із системою згортання, гальмуванні вироблення ендогенного альбуміну, а також глобулінів, і це негативно відбивається на імунній системі.

2.6.4. Лікування гіпоальбумінемії у хворих у критичному стані

Гіпоальбумінемія, якщо розглядати її ізольовано, може мало чим допомогти у прогнозуванні смертності.

Багато робіт, присвячених придатності альбуміну для лікування тяжкохворих, спираються на дані надто малих груп пацієнтів, що може ставити під сумнів достовірність результатів.

Протягом останнього десятиліття з'явилися три великі праці, присвячені цьому питанню. Одна з них, *«Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers»*, охоплювала 1204 хворих із післяопераційною гіповолемією, опіками та гіпоальбумінемією. З неї випливає, що смертність у групі пацієнтів, які отримували розчини альбуміну, була значно вищою, ніж серед тих, які отримували кристалоїди. Автори пов'язують це з антикоагуляційною активністю, яка посилює кровотечу та провокує набряки внутрішніх органів унаслідок проникання альбуміну через пошкоджений ендотелій.

Метааналіз, що його здійснили Вілкус і Навіцкіс (Wilkus & Navickis), охоплює 2958 пацієнтів, серед яких були хворі з гіпоальбумінемією, після операцій і травм, хворі з опіками, хворі з цирозом печінки із набряковою рідиною в черевній порожнині. Цей метааналіз не виявив зниження

смертності в усій сукупності аналізованих хворих, які отримували розчини альбуміну.

Схожі думки містяться в дуже масштабній роботі під назвою *«SAFE – Saline versus Albumin Fluid Evaluation»*, яка охоплює 6997 пацієнтів із територій Австралії та Нової Зеландії, яким переливали рідини з метою лікування гіповолемії, викликаної різними причинами. Половина аналізованих хворих отримувала 4% розчини альбуміну, друга половина – 0,9% NaCl.

З аналізу підгруп випливає, що смертність після травм у групі, яку лікували розчином альбуміну, склала 13,6%, а в групі, яку лікували фізіологічним сольовим розчином, – 10%. Смертність у результаті сепсису склала відповідно 30,7% та 35,3%; смертність у результаті синдрому гострої дихальної недостатності (ARDS) – відповідно 39,3% та 42,4%.

Такі показники, як тривалість перебування хворих у лікарняних відділеннях інтенсивної терапії та час механічної вентиляції, у двох групах не відрізнялися.

Збірна праця Болдта містить огляд п’яти робіт, опублікованих протягом 1988–1996 рр. У жодній з них не виявлено кращих результатів лікування сепсису і травм 5% розчином альбуміну порівняно зі штучним колоїдом ГЕК (гідроксиетильований крохмаль).

У багатьох роботах, присвячених цій тематиці, виявлено, що в післяопераційних хворих у тяжкому стані концентрація альбуміну, нижча від 3 г/дл, навіть 2,5 г/дл не впливала на перебіг хвороби та смертність.

Від 1985 до 2000 р. в огляд MEDLINE потрапило 10 робіт, у яких міститься порівняльний аналіз альбуміну та (переважно) штучних колоїдів при лікуванні хворих у відділеннях інтенсивної терапії. В жодному з досліджень не виявлено, щоб альбумін справляв кращий гемодинамічний ефект, а зниження pHi (тонометрія слизової оболонки шлунка) виявлялося лише в тій групі, яка отримувала розчини альбуміну. Не виявлено також різниці у функціонуванні нирок та легень поміж групами, що отримували різні колоїди.

В одній із сучасних робіт, у якій розглянуто 3147 пацієнтів у тяжкому стані, викликаному різними причинами, виявлено, що в групі, яка отримувала розчини альбуміну, смертність упродовж 30 днів була вищою порівняно з групою, яка цих розчинів не отримувала.

Утім, у кількох роботах вдалося продемонструвати, що низька концентрація альбуміну може корелювати з поганим лікарським прогнозом.

Інше дуже актуальне дослідження охопило 100 пацієнтів відділень інтенсивної терапії, у яких концентрація альбуміну становила 3 г/дл або менше. Половині хворих було перелито 20% розчин альбуміну – 300 мл у перший день і 200 мл у наступні дні, – доки концентрація альбуміну не зросла до 3,1 г/дл мінімум. Метою спостережень була оцінка дисфункції органів; оцінку здійснювали за шкалою SOFA на 7-й, 14-й, 21-й та 28-й день. Покращення функціонування органів відбувалося в обох групах, але в тих

хворих, які отримували розчини альбуміну, покращення було більш відчутним, особливо у відношенні дихальної системи, системи кровообігу та ЦНС. У цій групі об'єм рідин, отримуваних хворими, виявився втричі меншим, крім того, кращою була переносимість ентерального харчування.

Покращення функціонування органів може бути пов'язане зі зменшенням набряку під впливом підвищення онкотичного тиску.

Таблиця 2.56

Рекомендації щодо переливання розчинів альбуміну при гіпоальбумінемії

Рекомендація	**Сила аргументу**
Не рекомендується переливати розчини альбуміну з метою компенсації гіпоальбумінемії хворим у критичному стані	2A

Однак, незважаючи на досить певну рекомендацію не застосовувати розчинів альбуміну для хворих у критичному стані, позитивний ефект такої дії повністю виключати не можна; тож в індивідуальних випадках слід зважити доцільність цього заходу.

Переливання розчинів альбуміну хворим з опіками. Травма, спричинена опіком, вважається потенційним показанням до переливання розчинів альбуміну.

Таблиця 2.57

Рекомендації щодо переливання розчинів альбуміну хворим з опіками

Рекомендація	**Сила аргументу**
Рекомендується переливати розчини альбуміну з метою зміцнення гемодинамічної стабільності хворим з опіками впродовж першої доби, якщо протягом перших 12 годин інтенсивного лікування кристалоїдами було перевищено ліміт об'єму. Якщо перевищення ліміту не було, розчини альбуміну переливають на другу добу після опіку.	2B

В алгоритмі дій із лікування опіків, розробленому *Joint Theater-System* і прийнятому в американській армії, яка воює в Іраку та Афганістані, значиться таке: через 12 годин після початку лікування та після максимального переливання кристалоїдів (6 мл/кг маси тіла/% обпеченої поверхні) слід перелити 5% розчин альбуміну 0,3 мл/кг маси тіла/% обпеченої поверхні при обпеченій поверхні 30–50%; 0,4 мл/кг маси тіла/% обпеченої поверхні при обпеченій поверхні 51–70%; і 0,5 мл/кг маси тіла/% обпеченої поверхні при обпеченій поверхні понад 70%.

Таблиця 2.58

Рекомендації щодо застосування розчинів альбуміну при лікувальному плазмообміні

Рекомендація	**Сила аргументу**
Розчини альбуміну рекомендуються як замісна рідина при лікувальному плазмообміні	2C

Поповнення циркулюючого об'єму під час процедур лікувального плазмообміну. Розчини альбуміну рекомендують як замісну рідину при лікувальному плазмообміні. Наразі масштабні перевірені клінічні дослідження, які б рекомендували інші замісні рідини та наводили задокументовані докази їхньої корисної дії, відсутні.

Лікування станів недоїдання, синдромів мальабсорбції. При лікуванні недоїдання або синдромів мальабсорбції корисності переливання розчинів альбуміну не виявлено. Альбумін не є цінним елементом позакишкового живлення, оскільки містить низькі концентрації триптофану, метіоніну та ізолейцину. Свідченням його низької цінності є також довгий період напіввиведення, який становить 19–21 днів.

Таблиця 2.59

Рекомендація щодо переливання розчинів альбуміну при позакишковому живленні

Рекомендація	**Сила аргументу**
При лікуванні недоїдання або синдромів мальабсорбції розчини альбуміну не рекомендуються	1D

Переливання розчинів альбуміну при нефротичному синдромі. При нефротичному синдромі альбумін втрачається через нирки. Постійне поповнення втрат альбуміну шляхом переливань не рекомендується. Однак у разі тяжкого перебігу синдрому, який супроводжується набряками, все-таки рекомендується давати розчини альбуміну.

Таблиця 2.60

Рекомендація щодо переливання розчинів альбуміну при нефротичному синдромі

Рекомендація	**Сила аргументу**
Переливання розчинів альбуміну рекомендується у випадках тяжкого перебігу синдрому, який супроводжується набряками	1D

Переливання розчинів альбуміну при гострій нирковій недостатності. Гіпоальбумінемія може бути окремим чинником ризику, який збільшує смертність при гострій нирковій недостатності. Наразі бракує перевірених

досліджень із рандомізованою вибіркою, які б свідчили про ефективність переливання розчинів альбуміну з метою покращення шансів цих хворих. Перший метааналіз, проведений Бідерманном та його колективом, підтвердив зв'язок між гіпоальбумінемією та зростанням смертності серед хворих унаслідок гострої ниркової недостатності. Припускають, що альбумін може виконувати захисну роль для нирок, покращуючи їхню перфузію (30). Аналіз зосереджувався на ролі концентрації альбуміну як чинника ризику при гострій нирковій недостатності. Результативність переливання екзогенних розчинів альбуміну не досліджувалася.

Таблиця 2.61

Рекомендація щодо переливання розчинів альбуміну при гострій нирковій недостатності

Рекомендація	**Сила аргументу**
Переливання розчинів альбуміну рекомендується для хворих із гострою нирковою недостатністю	3С

Переливання розчинів альбуміну при цирозі печінки. Гіпоальбумінемія як єдиний симптом цирозу печінки не є однозначним показанням до поповнення концентрації альбуміну.

Рішення про переливання розчину альбуміну залежить від стадії цирозу печінки, від міри імунодефіциту, гормонального дефіциту та гемодинамічних порушень. Як правило, показаннями до переливання розчину альбуміну можуть бути:

– гепаторенальний (печінково-нирковий) синдром;

– синдром після парацентезу черевної порожнини.

Переливання розчинів альбуміну при гепаторенальному синдромі. Хворим із гепаторенальним синдромом дають судинозвужувальні препарати включно з розчинами альбуміну.

Деякі автори рекомендують переливання розчину альбуміну дозою 1 г/кг маси тіла на добу в перший день та 20–40 г на добу протягом наступних днів лікування гепаторенального синдрому у хворих із цирозом печінки; при цьому слід також застосовувати терліпресин.

Однак ці дослідження мають певні методологічні вади: спершу в них було включено 13 хворих, але потім протоколи були змінені й до групи хворих були додані нові пацієнти, яким давалися лише пресивні аміни.

Таблиця 2.62

Рекомендація щодо переливання розчинів альбуміну при гепаторенальному синдромі

Рекомендація	**Сила аргументу**
Хворим із цирозом печінки при гепаторенальному синдромі можна давати розчини альбуміну разом із судинозвужувальними препаратами	1В

Переливання розчинів альбуміну при парацентезі. У нинішній літературі бракує сильних аргументів на користь ефективності переливання розчинів альбуміну для профілактики постпарацентезного синдрому. Після цілковитого усунення набрякової рідини з черевної порожнини будь-який замісник об'єму запобігає появі цього синдрому (18). Рандомізовані клінічні дослідження, що порівнюють поповнення об'єму втраченої та усуненої з черевної порожнини рідини, здійснене із застосуванням розчинів альбуміну, желатину, 40- та 70-молекулярного декстрану та гідроксиетильованого крохмалю (ГЕК), не виявили значущих різниць між групами пацієнтів у відношенні клінічних ускладнень та смертності (19). Ці дослідження не дали відповіді, чи впливає об'єм усуненої з черевної порожнини рідини на різновид замісної рідини.

Інше рандомізоване дослідження за участю контрольної групи порівнювало ефективність застосування розчинів альбуміну та 3,5% розчину NaCl після випускання рідини з черевної порожнини. Виявилося, що постпарацентезний синдром частіше виникав у тих хворих, яким втрачену рідину поповнювали 3,5% розчином NaCl. При цьому подібне ускладнення спостерігалося в тих, у кого з черевної порожнини було усунуто понад 6 л набрякової рідини.

Таблиця 2.63

Рекомендація щодо переливання розчинів альбуміну після процедури парацентезу

Рекомендація	**Сила аргументу**
Хворим після процедури парацентезу та усунення рідини з черевної порожнини слід перелити плазмозамісні рідини: – розчини альбуміну, якщо об'єм усуненої рідини перевищує 6 л; – розчини желатину, гідроксиетильованого крохмалю (ГЕК), якщо об'єм усуненої рідини менший від 6 л.	1B

Переливання розчинів альбуміну з метою поповнення об'єму циркулюючої крові. На сьогодні можна пристати на думку, що показань до лікування розчинами альбуміну хворих у відділеннях інтенсивної терапії значно менше, ніж вважалося понад 10–15 років тому. Це точно не може бути ні повсякденним засобом лікування при дефіциті цього білка, ні стандартним способом поповнення внутрішньосудинного об'єму крові.

Результати найбільшого з доступних рандомізованого (з подвійною сліпою пробою) дослідження, яке охопило 7000 хворих, не підтвердили значного позитивного впливу переливання розчинів альбуміну на смертність хворих та число днів лікування у відділеннях інтенсивної терапії або лікарні в порівнянні з переливанням кристалоїдів.

Згідно із вказівкою щодо діагностування та лікування сепсису, не рекомендується також переливати розчини альбуміну з метою поповнення

об'єму крові хворим у критичному – в зв'язку із сепсисом – стані чи хворим у стані септичного шоку.

Проте варто зазначити, що в рекомендації *Surviving Sepsis Campaign* від 2008 року стосовно лікування тяжкого сепсису та септичного шоку, у підрозділі «Рідинотерапія», міститься таке формулювання: «Рекомендуємо застосування рідинотерапії з використанням природних чи штучних колоїдів або кристалоїдів. Дані про перевагу якогось одного різновиду рідин над іншими відсутні».

Переливання розчинів альбуміну дітям із метою поповнення об'єму циркулюючої крові. У клінічній практиці переливання розчинів альбуміну дітям із метою поповнення об'єму циркулюючої крові є лікуванням на вибір. Безпечної та ефективної субституції можна також досягти, застосовуючи кристалоїди або синтетичні колоїди.

Небагато є опублікованих результатів аналізів, які б указували на кращу, порівняно з іншими, ефективність одного обраного різновиду рідини для новонароджених дітей, дітей, народжених раніше від строку, а також дітей віком до 12 місяців. Гемодинамічної стабільності в новонароджених та дітей можна досягти шляхом використання штучних колоїдів без застосування розчинів альбуміну.

Таблиця 2.64

Рекомендація щодо переливання розчинів альбуміну хворим із сепсисом або хворим у стані септичного шоку

Рекомендація	**Сила аргументу**
Хворим із сепсисом або у стані септичного шоку рекомендується переливання розчинів альбуміну чи інших колоїдів, але їхній вибір залежить від лікувальної стратегії в кожному окремому випадку	1B

Таблиця 2.65

Рекомендація щодо переливання розчинів альбуміну дітям

Рекомендація	**Сила аргументу**
Дітям не рекомендуються рутинні переливання розчинів альбуміну з метою поповнення об'єму циркулюючої крові	2A

2.6.5. Протипоказання до переливання розчинів альбуміну та непередбачені реакції після їх застосування

Протипоказанням до переливання розчинів альбуміну є алергічна посттрансфузійна реакція в анамнезі.

Інший ризик – це переобтяження кровообігу у хворих із недостатністю циркуляції, особливо коли застосовуються 20% розчини альбуміну.

Непередбачені реакції після переливання альбуміну можуть бути імунного чи фізико-хімічного характеру. До них належать насамперед алергічні реакції, спричинені спрямованими до гаптоглобіну антитілами реципієнтів, а

також антитілами IgE, які вступають у реакцію з переливаними альбумінами. Анафілактичні реакції спостерігалися з частотою 0,0011% переливань.

Надто швидке переливання може викликати короткочасну гіпотензію. Така реакція, ймовірно, спричинена переливанням активатора прекалікреїну, наявного в розчинах альбуміну. Крім того, у випадку швидкого вливання зниження плазмової концентрації іонізованого кальцію, спричинене ефектом зв'язування кальцію бідними на кальцій альбумінами, може дати негативну інотропну дію. Розчини альбуміну можуть бути причиною перенесення біологічних хвороботворних агентів, які не були вилучені під час виготовлення компонента. Однак досі не описано жодного випадку зараження, незважаючи на повсюдне застосування розчинів альбуміну в терапії. Розчини альбуміну є натуральними колоїдними розчинами і належать до безпечних гематогенних продуктів.

2.7 Використання факторів згортання крові з лікувальною метою

Протягом останніх років лікування вроджених та набутих геморагічних діатезів зазнало значних змін завдяки впровадженню у терапію концентратів факторів згортання крові. Особливо це стосується лікування та профілактики гемофілії А та В, а також хвороби фон Віллебранда: тут відбулися буквально революційні зміни. Впровадження ретельного відбору донорів та застосування методів інактивації вірусів дало змогу забезпечити високий рівень вірусологічної безпеки концентратів факторів згортання крові. Доказом зростання безпечності плазмогенних концентратів факторів згортання крові є відсутність зафіксованих випадків зараження, пов'язаних із цією групою препаратів, протягом більш ніж 15 років. Однак і досі нема впевненості в тому, чи не містять виготовлені з людської плазми концентрати незнаних на сьогодні патогенів, резистентних до сучасних методів знищення. З цієї зокрема причини альтернативою плазмогенним концентратам є рекомбіновані фактори згортання крові. Рекомбіновані фактори, особливо нового покоління – ті, що не стабілізовані людським альбуміном і не містять у поживному середовищі жодних білків людського походження, – повинні бути абсолютно безпечними з вірусологічного боку. У відношенні ефективності та фармакокінетики плазмогенні й рекомбіновані концентрати є рівнозначними.

Найсерйознішим ускладненням після лікування концентратами факторів згортання крові є поява інгібітора, тобто антитіла, що нейтралізує переливаний фактор. У випадку тяжкої форми гемофілії А інгібітор фактора VIII виникає у 30% пацієнтів, при гемофілії В – у 1,5–3% усіх пацієнтів. У нечисленних ретроспективних дослідженнях виявлено більшу імуногенність рекомбінованих факторів, особливо у тих пацієнтів, що проходили лікування вперше. Проте інші клінічні дослідження не підтверджують однозначно більшої імуногенності рекомбінованих факторів.

Окрім імуногенності, концентрати факторів – як і всі лікувальні продукти, що вміщують білок, – можуть викликати алергічні реакції (висипка, кропив'янка, біль у грудній клітці, дихальна недостатність, анафілаксія). Іншим небезпечним небажаним ефектом застосування концентратів факторів згортання крові є ризик тромботичних чи тромбоемболічних ускладнень.

2.7.1. Компоненти фактора VIII

Ліофілізовані концентрати фактора VIII, плазмогенні та рекомбіновані, зареєстровані у профілактиці та лікуванні порушень згортання крові у хворих із гемофілією А. Дозування фактора VIII та планована тривалість замісного (субституційного) лікування залежать від локалізації та інтенсивності кровотечі, а також від міри дефіциту фактора. Це показано в Таблиці 8-1. На практиці дозу фактора VIII обраховують за формулою:

доза в одиницях (од.) = маса тіла (кг) х необхідне збільшення активності фактора VIII (%) х 0,5

Цей спосіб обрахування дози випливає з емпіричних даних, які вказують, що переливання 1 од. фактора VIII на 1 кг маси тіла підвищує активність фактора VIII у плазмі на 2%. Частота доз залежить від біологічного періоду напіввиведення, який у випадку фактора VIII становить близько 12 годин. Тому фактор VIII дають внутрішньовенно з інтервалом 8–12 годин.

При довгостроковій профілактиці внутрішньосуглобових крововиливів у хворих на тяжку форму гемофілії А фактор VIII у дозі 25–40 од./кг переливають тричі на тиждень. Первинна профілактика має розпочатися до або після першого внутрішньосуглобового крововиливу, у віці до 2-х років життя. Така профілактика має тривати до завершення росту кісток (13).

2.7.2. Плазмогенний компонент фактора VIII із фактором фон Віллебранда (FVIII/vWF)

Цей фактор зареєстрований у профілактиці та лікуванні порушень згортання крові у хворих на хворобу фон Віллебранда, а також у хворих із гемофілією А. Принципи дії у випадку хворих із гемофілією А аналогічні тим, що використовуються при застосуванні концентратів фактора VIII. Концентрат FVIII/vWF успішно застосовується у замісному (субституційному) лікуванні хвороби фон Віллебранда типу 3, типу 2, а також тяжкої форми типу 1, яка не реагує на лікування десмопресином. Із багатьох доступних на ринку концентратів фактора FVIII/vWF найбільшу ефективність при лікуванні хвороби фон Віллебранда демонструють концентрати, у яких відношення vWF:RCof/FVIII (vWF:RCof – активність кофактора ристоцетину, FVIII – фактор VIII) перевищує 1. Тому частина

концентратів, у яких це відношення є низьким, не зареєстрована у лікуванні хвороби фон Віллебранда.

Таблиця 2.66

Дози фактора VIII при замісному лікуванні хворих на тяжку та помірну форми гемофілії А

Показання		Необхідна активність фактора VIII (% норми)	Доза концентрату (од./кг маси тіла)	Тривалість лікування (у днях)
Крововиливи в суглоби та м'язи (крім клубово-поперекового м'яза), кровотечі з носа, з ясен		40–60	20–30	1–2; якщо ефект надто слабкий – збільшити дози та продовжити час лікування
Клубово-поперековий м'яз:				
	– спершу	80–100	40–50	1–2
	– потім	30–60	15–30	3–5; інколи довше + вторинна профілактика
Центральна нервова система/голова:				
	– спершу	80–100	40–50	1–7
	– потім	50	25	8–21
Крововиливи в гортань та шию				
	– спершу	80–100	40–50	1–7
	– потім	50	25	8–14
Кровотеча шлунково-кишкового тракту				
	– спершу	80–100	40–50	1–6
	– потім	50	25	7–14
Клінічно значуща уремія		50	25	
Глибокі рани		50	25	3–5
Хірургічні втручання				
	– спершу	80–100 60–80	40–50 30–40	5–7 1–3
	– потім	40–60 30–50	20–30 15–25	4–6 7–14
Видалення зубів*		50	25	одноразово, безпосередньо перед маніпуляцією

*Протягом 7–10 днів від дня видалення зуба треба давати антифібринолітичний препарат, наприклад, транексамову кислоту в дозі приблизно 10–15 мг/кг маси тіла через кожні 8 годин.
Увага: оптимальним лікарським засобом при м'якій формі гемофілії А (VIII:C > 10% норми) є десмопресин, який дається у дозі 0,3 μг/кг внутрішньовенно шляхом повільного (30–60 хвилин) вливання.

Увага! Хірургічні маніпуляції та лікування кровотеч, що загрожують життю, мають відбуватися виключно у центрах, які мають можливості лабораторного моніторингу лікування (зокрема визначення активності факторів згортання, визначення титру інгібітора методом Бетезда в модифікації Ніймеґен) як мінімум 6 днів на тиждень. (Затверджено Національною програмою лікування гемофілії на 2005–2011 рр.)

Дозування концентратів FVIII/vWF базується на одиницях активності кофактора ристоцетину або одиницях прокоагуляційної активності фактора VIII. У таблиці 2.66 подано стандартні дози концентратів.

Замісне (субституційне) лікування концентратом FVIII/vWF має тривати до загоєння післяопераційної рани. У випадку кровотечі, яка загрожує життю, якщо концентрати FVIII/vWF недоступні, альтернативою може бути застосування кріопреципітату в дозі 2 од./10 кг маси тіла через кожні 12–24 години. Застосування концентратів FVIII/vWF може збільшувати у пацієнтів ризик тромбозу – з огляду на небажане суттєве зростання активності FVIII. Альтернативою цим концентратам є очищені концентрати фактора vWF. Застосування цього концентрату дозволяє уникнути надмірного зростання активності FVIII у плазмі. Дози і тривалість лікування очищеним концентратом vWF аналогічні тим, що застосовуються у випадку FVIII/vWF.

2.7.3 Ліофілізовані компоненти фактора IX, плазмогенні або рекомбіновані

Ліофілізовані концентрати фактора IX зареєстровані у профілактиці та лікуванні порушень згортання крові у хворих на гемофілію В. Дозування фактора IX та планована тривалість замісного (субституційного) лікування залежать від локалізації та інтенсивності кровотечі, а також від міри дефіциту фактора. На практиці дозу фактора IX обраховують за формулою:

доза в одиницях (од.) = маса тіла (кг) х необхідне збільшення активності фактора IX (%) х 1

Таблиця 2.67

Стандартні дози компонентів, що містять фактор VIII та фактор фон Віллебранда, застосовувані у профілактиці та лікуванні кровотеч у пацієнтів зі значно зменшеною активністю FVIII і vWF:RCof (< 10 од./дл)

Клінічна ситуація	**Доза (од./кг) FVIII або vWF:RCof**	**Частота ін'єкцій**	**Бажана активність у плазмі реципієнта (од./дл)**
Велике хірургічне втручання або серйозна кровотеча	До операції: 50 Потім: 25–40	Болюс перед операцією, а потім – через кожні 12–24 години до загоєння рани (зазвичай 7–10 днів)	Найнижча активність упродовж доби (надир) > 50
Мале хірургічне втручання	близько 40	Болюс перед операцією, а потім – через кожні 24–48 годин до загоєння рани (зазвичай 2–4 дні)	Надир > 30
Видалення зуба	близько 30	Лише один болюс безпосередньо перед процедурою	Підтримувати > 50 протягом 12 годин
Невелика кровотеча	25	У разі необхідності повторювати через кожні 24 години	> 30 до припинення кровотечі
Пологи	40	Через кожні 24 години	> 50 у день пологів та впродовж 3–4 днів після пологів

FVIII – фактор VIII; vWF:RCof – активність (кофактора ристоцетину) фактора фон Віллебранда; од. – міжнародна одиниця. (Затверджено Національною програмою лікування гемофілії на 2005–2011 рр.)

Цей спосіб обрахування дози випливає з емпіричних даних, які вказують, що переливання 1 од. фактора IX на 1 кг маси тіла підвищує активність фактора IX у плазмі на 1%. Частота доз залежить від біологічного періоду напіввиведення, який у випадку фактора IX становить близько 20 годин. Тому фактор IX дають внутрішньовенно через кожні 12, 18 або 24 години. Дози фактора IX при замісному (субституційному) лікуванні хворих на тяжку та помірну форми гемофілії В подано у таблиці 2.68.

Таблиця 2.68

Дози фактора IX при замісному лікуванні хворих на тяжку та помірну форми гемофілії В

Показання		**Необхідна активність фактора IX (% норми)**	**Доза концентрату (од./кг маси тіла)**	**Тривалість лікування (у днях)**
Крововиливи в суглоби та м'язи (крім клубово-поперекового м'яза), кровотечі з носа, з ясен		40–60	40–60	1–2; якщо ефект надто слабкий – збільшити дози та продовжити час лікування
Клубово-поперековий м'яз:				
	– спершу	60–80	60–80	1–2
	– потім	30–60	30–60	3–5; інколи довше + вторинна профілактика
Центральна нервова система/голова:				
	– спершу	60–80	60–80	1–7
	– потім	30	30	8–21
Крововиливи в гортань та шию				
	– спершу	80–100	40–50	1–7
	– потім	50	25	8–14
Кровотеча шлунково-кишкового тракту				
	– спершу	60–80	60–80	1–6
	– потім	30	30	7–14
Клінічно значуща уремія		40	40	3–5
Глибокі рани		40	40	5–7
Хірургічні втручання				
	– спершу	60–80 40–60	60–80 40–60	1–3 1–3
	– потім	30–50 20–40	30–50 20–40	4–6 7–14
Видалення зубів*		40	40	одноразово, безпосередньо перед маніпуляцією

*Протягом 7–10 днів від дня видалення зуба треба давати антифібринолітичний препарат, наприклад, транексамову кислоту в дозі приблизно 10–15 мг/кг маси тіла через кожні 8 годин.

Увага! Хірургічні маніпуляції та лікування кровотеч, що загрожують життю, мають відбуватися виключно у центрах, які мають можливості лабораторного моніторингу лікування (зокрема визначення активності факторів згортання, визначення титру інгібітора методом Бетезда в модифікації Ніймеґен) як мінімум 6 днів на тиждень. (Затверджено Національною програмою лікування гемофілії на 2005–2011 рр.)

При довгостроковій (первинній) профілактиці внутрішньосуглобових крововиливів у хворих на тяжку форму гемофілії В фактор IX у дозі 25–50

од./кг переливають двічі на тиждень. Первинна профілактика має розпочатися до або після першого внутрішньосуглобового крововиливу, у віці до 2-х років життя. Таке профілактичне лікування має тривати до завершення росту кісток.

2.7.4. Компоненти фактора VII

Компонент фактора VII плазмогенний. Плазмогенний концентрат фактора VII є ліофілізованим концентратом, що отримується з людської плазми. Цей концентрат зареєстрований у профілактиці та лікуванні кровотеч у хворих із набутим або вродженим дефіцитом фактора VII. Дозування фактора VII та планована тривалість замісного (субституційного) лікування залежать від локалізації та інтенсивності кровотечі. Рекомендована початкова доза концентрату фактора VII становить 30–40 од./кг маси тіла (14).

Компонент рекомбінованого активованого фактора VII. Компонент рекомбінованого активованого фактора VII (rVIIa) є ліофілізованим компонентом активного фактора VII, що отримується методом генної інженерії з використанням клітин нирки хом'яка.

Фактор rVIIa зареєстрований у профілактиці та лікуванні кровотеч:

1) у пацієнтів із вродженою гемофілією А або В, ускладненою інгібітором;

2) у пацієнтів із передбачуваною сильною анамнестичною реакцією на фактор VIII або IX;

3) у пацієнтів із набутою гемофілією;

4) у пацієнтів із вродженим дефіцитом фактора VII;

5) у пацієнтів із тромбастенією Ґланцмана, резистентною до переливань концентратів тромбоцитів.

Дозування фактора rVIIa та планована тривалість замісного (субституційного) лікування залежать від локалізації та інтенсивності кровотечі. Рекомендована початкова доза зазвичай становить 90 μг/кг маси тіла. Цю дозу слід повторювати через кожні 2–3 години – до досягнення гемостазу.

У випадку незначних чи помірних внутрішньосуглобових крововиливів, крововиливів у м'язи або у слизові оболонки рекомендується лікування в домашніх умовах. У таких випадках можна застосувати одну з двох схем лікування: або 2–3 дози по 90 μг/кг маси тіла через кожні 3 години, або (що є особливо доречним для пацієнтів із важким доступом до вен) одноразову дозу 270 μг/кг маси тіла.

При лікуванні кровотеч та профілактиці периопераційних кровотеч у пацієнтів із вродженим дефіцитом фактора VII доза rVIIa становить 15–30 μг/кг маси тіла через кожні 4–6 годин. Для пацієнтів із тромбастенією Ґланцмана діапазон доз становить 80–120 μг/кг маси тіла через кожні 2 години.

Крім того, rVIIa вже багато років застосовується без реєстрації – *off label* – у випадках раптових неконтрольованих кровотеч, що загрожують життю. Це

часто практикується у ситуаціях, що підпорядковуються різним медичним спеціалізаціям: у кардіохірургії, акушерстві, гінекології, при трансплантації печінки, у травматологічній хірургії та інтенсивній терапії.

Згідно з опублікованими 2010 року Європейськими рекомендаціями щодо дій у випадку кровотечі, виниклої внаслідок серйозної травми, доцільність застосування рекомбінованого фактора VII слід зважити у разі закритої травми, кровотечу після якої не вдається спинити і взяти під контроль, незважаючи на застосування стандартних процедур.

Таблиця 2.69

Рекомендація щодо застосування рекомбінованого фактора VII

Показання	**Сила аргументу**
Закрита травма, кровотечу після якої не вдається взяти під контроль шляхом стандартного лікування	2C

В опублікованих 2005 року багатоцентрових рандомізованих дослідженнях II фази з подвійною сліпою пробою, проведених на групі з 399 хворих із внутрішньочерепною кровотечею, виявлено статистично значуще зниження смертності в групі хворих, яким переливався rVIIa у дозі 80 μг/кг або 160 μг/кг. У цьому дослідженні порівнювалися 4 групи хворих, яким давали – відповідно – плацебо або rVIIa у дозі 40, 80 або 160 μг/кг.

Дуже важливим показанням до застосування *off label* rVIIa є післяпологові кровотечі. Виявлено, що застосування rVIIa спричинилося до припинення кровотечі у 72% пацієнток (31). У цьому дослідженні ефективною виявилася доза rVIIa 40–60 μг/кг. У підручнику «Вагітність із високим ризиком», опублікованому 2010 року, польські автори рекомендують – залежно від тривалості кровотечі, її динаміки і тяжкості постгеморагічної коагулопатії, – такі дози rVIIa:

– низькі: 20–60 μг/кг маси тіла;
– середні: 60–90 μг/кг маси тіла;
– високі: 90–120 μг/кг маси тіла.

Якщо кровотеча не припиняється, хоча після першої дози вже минуло 15–20 хвилин, слід зважити доцільність подачі чергової дози 40–60 μг/кг маси тіла. Якщо задовільного гемостатичного ефекту досягти не вдається, хоча абсолютна сукупна доза rVIIa вже перевищила 200 μг/кг маси тіла, то автори рекомендують повторно здійснити коагулологічну оцінку та, можливо, повторно вдатися до замісної терапії, яка дозволить створити оптимальні умови для повторної подачі rVIIa.

У 2002 році під керівництвом всепольського консультанта у справах анестезіології та інтенсивної терапії були опубліковані рекомендації щодо застосування rVIIa в терапії хворих із посттравматичною та/або периопераційною кровотечею, що загрожує життю. Ці рекомендації допускають застосування rVIIa при кровотечах, що загрожують життю, у

випадках, коли стандартні хірургічні дії та засоби замісної терапії виявляються неефективними.

Протипоказаний цей препарат хворим із гіперчутливістю до білка миші, хом'яка або рогатої худоби. З-поміж небажаних ефектів називають тромботичні ускладнення, як артеріальні, так і венозні, які виявляються з частотою > 1/10000 переливань. Інші, рідше описувані небажані ефекти – це DIC (дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія), інфаркт міокарда, головні болі та алергічні реакції. Тому цей препарат слід з особливою обережністю застосовувати для пацієнтів із тромбозом глибоких вен, після емболії легеневої артерії, після інфаркту міокарда, а також у період 6 місяців після ішемічного інсульту. Однак ризик застосування rVIIa слід індивідуально зважувати для кожного пацієнта.

Великі надії, що покладаються на rVIIa як на універсальний антигеморагічний препарат, і досі чекають свого підтвердження на матеріалі рандомізованих досліджень, які проводяться на численних групах хворих.

2.7.5. Компонент факторів протромбінового комплексу

Компонент факторів протромбінового комплексу (PCC – *Prothrombin Complex Concentrate*) є ліофілізованим препаратом, що отримується з людської плазми. PCC є концентратом факторів згортання II, VII, IX та X, а також інгібіторів згортання білка C і S. Фактори протромбінового комплексу виробляються в печінці, а активності в процесах згортання набувають у присутності вітаміну K у результаті посттрансляційної модифікації. Авітаміноз вітаміну K, тяжке ураження печінки (цироз) або лікування антагоністами вітаміну K (варфарин, аценокумарол) призводять до зниження активності факторів протромбінового комплексу і до порушень згортання.

Показаннями до застосування PCC є лікування та профілактика кровотеч під час хірургічних втручань у пацієнтів із набутим дефіцитом факторів протромбінового комплексу, а також лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів із вродженими або набутими дефіцитами факторів згортання II або X.

Традиційно PCC використовували у лікуванні та профілактиці кровотеч у пацієнтів із гемофілією B, однак сьогодні при лікуванні гемофілії B рекомендують застосовувати високоочищені концентрати фактора IX.

PCC може застосовуватися з метою швидкої компенсації дефіциту факторів протромбінового комплексу в пацієнтів із цирозом печінки, які потребують негайного хірургічного втручання. У такому випадку слід, окрім PCC, перелити свіжозаморожену плазму – з метою субституції факторів V і XI, концентрація яких при цирозі печінки знижена.

У Європейських рекомендаціях (пункт 29) PCC радять застосовувати для негайного нівелювання дії оральних антикоагулянтів.

Таблиця 2.70

Рекомендація щодо застосування концентрату протромбінового комплексу

Показання	**Сила аргументу**
PCC слід застосовувати для негайного нівелювання дії оральних антикоагулянтів	1B

Останнім часом з'являються публікації, що доводять ефективність PCC при кровотечах у пацієнтів, які не вживають оральних антикоагулянтів, однак робити остаточні висновки ще зарано.

Дозування PCC для пацієнтів із набутим дефіцитом факторів протромбінового комплексу залежить від значення INR (міжнародного нормалізованого відношення). Крім того, дозування залежить від застосовуваного препарату, оскільки концентрати – залежно від виробника – різняться між собою концентрацією окремих факторів. Тому при дозуванні слід звернути особливу увагу на відомості, вміщені у характеристиці лікувального продукту. Зазвичай застосовують дозу від 20–30 од./кг маси тіла, а ефект від дії PCC тримається 6–8 годин. У випадку лікування чи профілактики кровотеч у пацієнтів із вродженими дефіцитами факторів II або X дозування теж залежить від концентрації окремих факторів у концентраті.

Препарати PCC слід застосовувати з обережністю – з огляду на збільшений ризик виникнення тромбозу. Цей ризик є особливо високим у хворих з ураженнями печінки, які піддаються масштабним хірургічним втручанням. Із великою обережністю слід застосовувати препарати PCC у випадку хворих, які піддаються масштабним ортопедичним процедурам, хворих із травматичним токсикозом (синдромом тривалого стиснення), немовлят, а також тих пацієнтів, у яких уже були виявлені тромботичні ускладнення після застосування PCC. Підвищений ризик тромбозів, пов'язаних із застосуванням препаратів PCC, був зумовлений відсутністю рівноваги між факторами та інгібіторами згортання у концентраті, а також надмірною активністю факторів VIIa та IXa. Після виявлення цих закономірностей у доступні на ринку концентрати – з метою зниження ризику тромбозу – почали додавати антитромбін або гепарин у дозі 0,05–0,1 од. на 1 од. фактора VII. Це спричинилося до зменшення тромботичних ускладнень.

В останні роки з'явився препарат PCC другого покоління, у якому вдалося досягти потрібної рівноваги між факторами та інгібіторами згортання, а також мінімалізовано активність факторів VII та IX, завдяки чому безпека концентрату зростає.

2.7.6. Компонент активованих факторів протромбінового комплексу

Компоеннт активованих факторів протромбінового комплексу (aPCC – *Activated Prothrombin Complex Concentrate*) є ліофілізованим препаратом, що отримується з людської плазми. Цей препарат є продуктом, що складається з

різних факторів згортання, кожен з яких має свій період напіввиведення, що, у свою чергу, унеможливлює однозначне визначення фармакокінетичних властивостей.

aPCC (*by passing agent*) є компоеннтом активованих факторів II, VII, IX та X, завдяки чому він індукує генерацію тромбіну незважаючи на присутність інгібітора фактора VIII або IX. Цей препарат успішно застосовується від початку 1970-х років, і його активність, яка обходить інгібітор, уже підтверджена дослідженнями як *in vitro*, так і *in vivo*, однак спосіб дії досі не з'ясований повністю.

З огляду на активність, яка обходить інгібітор фактора VIII або IX, показаннями до застосування aPCC є лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів із гемофілією A, ускладненою інгібітором фактора VIII; лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів із гемофілією B, ускладненою інгібітором фактора IX; лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів, які не страждають на гемофілію, але мають набутий інгібітор фактора VIII, IX і XI. Також цей препарат використовується у протоколах досягнення імунотолерантності у випадку інгібіторів фактора VIII або IX.

Недоліком концентрату aPCC є неможливість лабораторного моніторингу ефективності лікування. Дозування aPCC, а також тривалість лікування залежать від тяжкості, локалізації та обширності кровотечі. Зазвичай рекомендована доза aPCC становить 50–100 од./кг маси тіла; максимальна одноразова доза – 100 од./кг маси тіла, максимальна добова доза – 200 од./кг маси тіла, і цих значень не слід перевищувати. Дози і частота подачі препарату завжди мають залежати від клінічної ефективності в кожному конкретному випадку. Наприклад, при внутрішньосуглобових крововиливах, крововиливах у м'язи або у м'які тканини рекомендована доза становить 50–75 од./кг маси тіла через кожні 12 годин. Лікування слід продовжувати аж до досягнення явного клінічного покращення. У випадку крововиливу в слизові оболонки початкова доза має становити 50 од./кг маси тіла через кожні 6 годин. У разі кровотечі, що загрожує життю, наприклад, крововиливу в центральну нервову систему, в гортань, у заочеревинний простір, застосовувана доза має становити 100 од./кг маси тіла. Однак не слід перевищувати максимальну добову дозу – 200 од./кг маси тіла.

Протипоказаний цей препарат у разі гіперчутливості до активної речовини – наприклад, у випадку гемофілії B, ускладненої інгібітором, якщо в минулому траплялися сильні алергічні реакції на переливання фактора IX або aPCC. Що стосується небажаних ефектів – у випадку значного ураження печінки наявний підвищений ризик виникнення DIC (дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії), що зумовлюється спізнілою (відкладеною) деградацією активних факторів згортання, вміщених в aPCC. Важливою групою ускладнень є тромботичні ускладнення, як артеріальні, так і венозні. Тому цей препарат слід застосовувати виключно за життєвими показаннями для пацієнтів із коронарною хворобою серця, гострим тромбозом та/або емболією легеневої артерії.

Як і всі лікувальні продукти, що вміщують білки, аРСС може викликати алергічні реакції (висипка, кропив'янка, біль у грудній клітці, дихальна недостатність, анафілаксія).

2.7.8 Компонент фібриногену

Фібриноген – це білок плазми, що виробляється у печінці. Його перетворення з розчинної форми на просторову сітку фібрину завершує – у присутності фактора XIII – процес згортання крові. Ліофілізований концентрат фібриногену зареєстрований у лікуванні та профілактиці кровотеч у хворих із афібриногенемією та гіпофібриногенемією. Найчастіше дефіцит фібриногену спостерігається у хворих із цирозом печінки, при синдромі DIC (дисемінованій внутрішньосудинній коагулопатії), а також після масивних кровотеч. З огляду на малодоступність концентрату фібриногену альтернативою при замісному (субституційному) лікуванні є кріопреципітат, який переливають у дозі 1 од./10 кг маси тіла. Втім, при лікуванні тяжких кровотеч у разі зниження концентрації фібриногену до рівня, нижчого від 1,5 г/л, рекомендується переливання очищеного компоненту (3–4 г). У Європейських рекомендаціях (пункт 26) концентрат фібриногену або кріопреципітат радять застосовувати у випадках кровотеч, що супроводжуються зниженням концентрації фібриногену до рівня, нижчого від 1,5–2,0 г/л.

Таблиця 2. 71

Рекомендація щодо застосування концентрату фібриногену

Показання	**Сила аргументу**
При лікуванні тяжких кровотеч у разі падіння концентрації фібриногену нижче від 1,5–2,0 г/л	1C

2.8. Алгоритм дій у разі виникнення антитіл до факторів згортання крові

Одним із найсерйозніших ускладнень при лікуванні гемофілії А і В є виникнення інгібітора, тобто антитіла проти фактора згортання крові. У випадку гемофілії А антитіла проти фактора VIII з'являються у 15–30% пацієнтів, а при гемофілії В антитіла проти фактора XI виникають у 1,5–3% пацієнтів. Виникнення інгібітора утруднює чи й зовсім унеможливлює контролювання кровотеч та їх профілактику. Прогностично значущим показником є визначення титру антитіл методом Бетезда в модифікації Ніймеґен. Якщо найвищий проаналізований титр антитіл перевищує 5 од. Бетезда/мл, такий інгібітор вважається сильним; якщо ж не перевищує – інгібітор вважається слабким. Чим вищий титр інгібітора, тим швидше відбувається інактивація фактора VIII або IX.

При лікуванні та профілактиці кровотеч у хворих з інгібітором слід узяти до уваги два можливі способи. Перший – це вилучення інгібітора, тобто викликання стану імунотолерантності (ІТ – *Immune Tolerance*).

Таблиця 2.72

Найчастіше застосовувані протоколи виклику імунотолерантності (ІТ) (

Назва протоколу	**Найчастіше застосовуване дозування**
Бонн (20)	Фаза 1 FVIII 100–150 од./кг маси тіла через кожні 12 годин aPCC 50–100 од./кг маси тіла через кожні 12 годин Фаза 2 Поступове зменшування дози з моменту нормалізації T1/2 VIII:C
Ван Кревельд (21)	Нейтралізуюча доза: 25–50 од./кг маси тіла через кожні 12 годин протягом 1–2 тижнів Десенситивна доза: 25 од./кг маси тіла через кожні 48 годин до досягнення ІТ
Мальме (22)	На момент початку дії протоколу титр інгібітора має бути меншим, ніж 10 од. Бетезда/мл. Якщо він більший, слід провести процедуру екстракорпоральної адсорбції на білку А стафілокока (*Staphilococcus aureus*), а після цього здійснювати постійну внутрішньовенну ін'єкцію FVIII у дозі, яка забезпечить підтримання VIII:C на рівні 30% норми в період 10–14 днів. Циклофосфамід 12–15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно (1–2-й дні) Циклофосфамід 2–3 мг/кг маси тіла орально (3–10-й дні) IVIG 2,5–5,0 г у 1-й день та 0,4 г/ кг маси тіла/24 години у 4-й та 5-й дні

FVIII – фактор VIII; aPCC (*Activated Prothrombin Complex Concentrate*) – концентрат активованих факторів протромбінового комплексу; T1/2 – біологічний період напіввиведення; VIII:C – коагуляційна активність фактора VIII; IVIG – внутрішньовенні імуноглобуліни.

У таблиці 2.72 подано найчастіше застосовувані протоколи виклику імунотолерантності.

Другим способом дії є лікування та профілактика кровотеч при гемофілії, ускладненій інгібітором. У залежності від клінічної ситуації, різновиду та величини кровотечі для хворих із гемофілією можна застосовувати концентрати людського фактора VIII або IX у дуже великих дозах. Однак при тяжких кровотечах першочерговими засобами лікування мають бути концентрати, що обходять інгібітор (*by-passing agents*), aPCC або rVIIa. Ці препарати генерують виникнення тромбіну в обхід наявного інгібітора. Дозування гемостатичних препаратів, застосовуваних у профілактиці та лікуванні кровотеч при гемофілії А, ускладненій інгібітором, наведено у Таблиці 8-5.

При гемофілії В, ускладненій інгібітором, застосування великих доз фактора IX (43–200 од./кг маси тіла/день) викликає у великої групи пацієнтів тяжкі алергічні симптоми, а також нефротичний синдром. Тому оптимальним

лікувальним засобом у таких ситуаціях є rVIIa, що застосовується у дозах 90–120 μг/кг маси тіла внутрішньовенно через кожні 2–4 години або одноразовою дозою 270 μг/кг маси тіла внутрішньовенно. У концентраті aPCC міститься фактор IX, тому цей препарат не застосовують для групи хворих із сильною алергічною реакцією на фактор IX.

Таблиця 2.73

Гемостатичні препарати, що застосовуються у профілактиці та лікуванні кровотеч при гемофілії А, ускладненій інгібітором фактора VIII

Препарат	Найчастіше застосовуване дозування
Компонент людського фактора VIII	50–100 од./кг маси тіла внутрішньовенно через кожні 8–12 годин або шляхом постійної внутрішньовенної ін'єкції*
Десмопресин[1]	0,3–0,4 μг/кг маси тіла (у 100 мл 0,9% NaCl) шляхом внутрішньовенної ін'єкції тривалістю мінімум 30 хвилин через кожні 24 години*
aPCC	50–100 од./кг маси тіла через кожні 8–12 годин**
rVIIa	90–120 μг/кг маси тіла внутрішньовенно через кожні 2–4 години або одноразовою дозою 270 μг/кг маси тіла внутрішньовенно
Допоміжні препарати: Транексамова кислота[2]	15 мг/кг маси тіла (орально або внутрішньовенно) через кожні 8 годин Добова доза становить зазвичай 3 х 1,0 г

*Рекомендується моніторинг активності фактора VIII у плазмі хворого; **Максимальна добова доза 200 од./кг; [1] Теоретично може виявитись ефективним при м'якій формі гемофілії А, ускладненої інгібітором, але завжди неефективний при тяжкій формі гемофілії; [2] Протипоказана при лікуванні кровотеч із сечовивідних шляхів; aPCC (*Activated Prothrombin Complex Concentrate*) – концентрат активованих факторів протромбінового комплексу; rVIIa – рекомбінований активований фактор VII.

З огляду на відносно невелике число хворих із гемофілією, ускладненою інгібітором, та величезну вартість лікування дуже важливо, щоб це лікування здійснювалося під наглядом референційного центру лікування гемофілії.

2.9. Замісне (субституційне) лікування інших рідкісних геморагічних діатезів, споріднених із гемофілією

Вроджені дефіцити фібриногену, фактора II, прекалікреїну, великомолекулярного кініногену та факторів V, VII, X, XI, XII, XIII зустрічаються надзвичайно рідко (1:350000–1:1000000) (14). Дефіцити фактора XII, прекалікреїну та великомолекулярного кініногену перебігають безсимптомно та не вимагають замісного (субституційного) лікування. У таблиці 2.73 наводиться субституційне лікування рідкісних вроджених геморагічних діатезів, споріднених із гемофілією.

Лише у випадку дефіциту фактора V оптимальним лікувальним засобом є свіжозаморожена плазма – з огляду на відсутність ліофілізованих концентратів. При інших рідкісних геморагічних діатезах застосування кріопреципітату або свіжозамороженої плазми виправдане тільки у ситуаціях загрози життю в разі недоступності ліофілізованих концентратів. З огляду на мале число хворих хірургічні втручання та лікування кровотеч, які загрожують життю, мають здійснюватися у референційному центрі, який має можливості лабораторного моніторингу активності окремих факторів згортання крові.

Таблиця 2.73

Замісне (субституційне) лікування інших рідкісних геморагічних діатезів, споріднених із гемофілією (частота доз залежить від клінічної ситуації та біологічного періоду напіввиведення даного фактора згортання)

Дефіцитарний фактор згортання	Гемостатичний рівень у плазмі (%)	Доза очищеного концентрату (од./кг маси тіла)	Доза PCC (од./кг маси тіла)	Доза FFP (мл/кг маси тіла)
Фібриноген	80–100 мг/дл	20–30 мг/кг маси тіла	20–30	15–20 Кріопреципітат: 1 од./5–15 кг маси тіла
Фактор II	20–30	–	20–30	15–20
Фактор V	15–25	–	–	15–20
Фактор VII	10–25	30–40 rVIIa 15–20 μг/кг маси тіла	20–30	10–20
Фактор X	10–20	–	20–30	15–20
Фактор XI	20–40	30	–	15–20
Фактор XIII	3–5	10–20*	–	3 1 од./10–20 кг маси тіла*

PCC (*Prothrombin Complex Concentrate*) – концентрат факторів протромбінового комплексу; FFP (*Fresh Frozen Plasma*) – свіжозаморожена плазма; *Дози застосовуються 1 раз на 4 тижні при профілактиці кровотеч, які загрожують життю.

2.10. Альтернативи алогенним переливанням крові та її компонентів

2.10.1. Аутотрансфузії

Аутотрансфузія – це процедура переливання крові або її компонентів, під час якої хворий є водночас і донором, і реципієнтом. У певних групах хворих аутотрансфузія може суттєво обмежити застосування алогенної крові.

У клінічній практиці застосовують такі різновиди аутотрансфузій:

1) передопераційне взяття крові у хворого (доопераційна донація);
2) нормоволемічна гемодилюція;
3) переливання власної крові, взятої:
   – з операційного поля (трансопераційна аутотрансфузія);
   – з дренажу післяопераційної рани (післяопераційна аутотрансфузія).

Кожен зі згаданих методів – залежно від клінічного стану хворого, різновиду та методу операції, – має як свої плюси, так і загрози. Вони наведені в таблиці 2.74.

Швидкість еритропоезу після взяття крові для аутотрансфузії залежить від кількості заліза, накопиченого в організмі. Кожне взяття однієї одиниці крові призводить до втрати хворим близько 200 мг заліза (1 мл еритроцитів містить близько 1 мг заліза); показник гематокриту знижується на 2–3%, крім того, спостерігається зростання ретикулоцитозу. У хворих із високим показником

гематокриту посилений ретикулоцитоз, стимульований нестачею кисню, може не спостерігатися – він з'являється лише після наступних донацій. При інтенсивній стимуляції та достатніх резервах заліза нормальний кістковий мозок може збільшити вироблення еритроцитів у 4–5 разів.

Таблиця 2.74

Позитиви та негативи від аутотрансфузій

Позитиви	Негативи
1. Профілактика уражень патогенами, що переносяться через кров 2. Профілактика алоімунізації еритроцитами 3. Поповнення резервів крові 4. Забезпечення хворих, у яких виявлено алоантитіла, імуногематологічно сумісною кров'ю 5. Профілактика непередбачених посттрансфузійних реакцій	1. Ризик бактеріальної інфекції або переобтяження кровообігу 2. Ризик адміністративної помилки, внаслідок якої може бути перелита кров, несумісна за системою АВ0 3. Необхідність знищення неперелитої крові 4. Ризик виникнення анемії та додаткових переливань крові

Дуже позитивним ефектом аутотрансфузії є розрідження оформлених елементів крові, зміна в'язкості та зменшення агрегації тромбоцитів, що спричиняється до покращення мікроциркуляцію. Крім того, крива дисоціації кисню пересувається праворуч, що сприяє поліпшенню доступності кисню для тканин.

Безвідносно до різновиду аутотрансфузії – основним показанням до її виконання є передбачувана необхідність переливання однієї або кількох одиниць алогенної крові.

Деякий час інтерес до аутотрансфузій зростав унаслідок збільшення ризику зараження хвороботворними агентами, що переносяться через переливану кров. Однак в останні роки спостерігається спад популярності цього методу: це пов'язується із збільшенням безпеки алогенних переливань – цього вдалося досягти завдяки значному обмеженню поширення інфекцій, новим операційним методикам та ухваленню строгих рекомендацій щодо застосування крові та її компонентів. Крім того, опублікований систематичний огляд показав, що хоч аутотрансфузія й пов'язана з обмеженням експозиції щодо алогенної крові, однак пацієнти, які беруть участь у програмах аутологічних переливань, потребують, як правило, більшої кількості переливань порівняно з хворими, які аутологічних переливань не зазнавали.

Передопераційне взяття крові у хворого (доопераційна аутотрансфузія). У рандомізованих контрольних дослідженнях Бійота та його колективу було виявлено, що доопераційні аутотрансфузії суттєво зменшують споживання алогенної крові, навіть у випадку операцій зі значними кровотечами. Досліджувана група складалася з хворих, які проходили протезопластику кульшового суглоба і в яких до операції не спостерігалося анемії. Аутотрансфузії здійснювалися при концентрації гемоглобіну ≥ 12 г/дл, при цьому останню одиницю крові брали за 2 тижні до планованої операції. Показання до переливання взятої крові, як і у випадку алогенної крові, були такими: 1) гостра крововтрата (втрата 25% абсолютного об'єму крові); 2) тахікардія; 3) концентрація Hb < 7 г/дл у хворих, у яких не виявлено серцевих захворювань; 4) концентрація Hb < 8 г/дл у хворих із супровідними захворюваннями системи кровообігу. В післяопераційний період показанням до переливання аутологічної крові була концентрація гемоглобіну 10–11 г/дл.

Бляйхман, коментуючи це дослідження, зазначив, що 41% назбираної аутологічної крові залишився неперелитим; у контрольній групі, яку становили хворі, в котрих не бралася їхня власна кров, не було перелито жодної одиниці алогенної крові. Вищезгадані дослідження ілюструють негативний аспект доопераційних аутотрансфузій (PAD – *Preoperative Autologous Donation*), а саме – той факт, що неперелита кров мусить бути знищена.

Доопераційну аутотрансфузію (PAD – *Preoperative Autologous Donation*) призначають хворим, для яких плануються процедури, пов'язані зі значною крововтратою. Як правило, це хірургічні процедури з > 90% ймовірністю переливання компонентів крові, наприклад, протезопластика суглобів, кардіологічні й торакальні операції, операції на судинах і тотальна простатектомія. На противагу цьому, доопераційна аутотрансфузія не є необхідною для хворих, у яких передбачається невелика втрата крові під час процедури – наприклад, у разі трансвагінальної гістеректомії.

Таблиця 2.75

Рекомендації щодо доопераційного взяття крові

Показання	**Сила аргументу**
Доопераційне взяття крові (доопераційна аутотрансфузія) має застосовуватися для хворих, у яких імовірна необхідність переливання компонентів крові становить > 90%	1C

У виняткових ситуаціях аутотрансфузія може бути здійснена і для тих хворих, які не відповідають критеріям кандидата в донори крові. У дітей можна брати їхню власну кров за умови співпраці з батьками, а крім того, при відповідній модифікації об'єму взятої крові. Однак зовсім малим дітям

не слід призначати аутотрансфузію – і через складний доступ до вени, і з огляду на неможливість співпраці з боку дитини.

Зазвичай вважається, що літні люди із серйозними захворюваннями системи кровообігу не є добрими кандидатами для аутотрансфузії, оскільки вона тягне за собою значний ризик для них. Однак після діагностики стану кровоносної системи та мозкового кровообігу вони можуть бути кваліфіковані до взяття аутологічної крові.

Вагітним жінкам аутотрансфузія показана рідко. Рекомендується брати аутологічну кров у жінок, у сироватці яких наявні алоантитіла до поширених антигенів, у випадку передлежання плаценти та високого ризику кровотечі у пренатальний або транснатальний період.

Як правило, вирішальним чинником для кваліфікування хворого до аутотрансфузії є його актуальний клінічний стан. Абсолютні протипоказання – це:

1) низька концентрація гемоглобіну – нижча від 11 г/дл;

2) активна бактеріальна інфекція або загроза такої інфекції – наприклад, у випадку відкритої травми або рани; процедури видалення зуба, пройденої в період останніх 24 годин; катетера, накладеного на сечовий міхур на постійній основі; лікування антибіотиками;

3) захворювання серця, що супроводжуються ціанозом; ціанотичні пороки серця; тяжка форма звуження аорти; неконтрольована артеріальна гіпертензія; інфаркт, пережитий протягом останніх 6 місяців;

4) неврологічні порушення, як-от недостатність мозкового кровообігу, епілепсія, пухлина мозку.

Виявлення у хворого, кваліфікованого до аутотрансфузії, маркерів інфікування хворобами, що переносяться через кров і її компоненти, не є абсолютним протипоказанням до доопераційного аутологічного взяття крові.

Узяття аутологічної крові для аутотрансфузії може здійснюватися через кожні 3–7 днів, якщо хворий не страждає на анемію. Останнє взяття слід здійснити не пізніше ніж за 72 години до планованої маніпуляції. Об’єм узятої крові має залежати від маси тіла хворого; у хворих із масою тіла ≥ 50 кг беруть стандартну одиницю крові – 450 мл. У випадку людей, маса тіла яких нижча від 50 кг, об’єм узятої крові не повинен перевищувати 12% об’єму циркулюючої крові (26). Враховуючи той факт, що в умовах обмеженої кількості заліза еритропоез є вирішальним чинником для частоти донацій та визначення часового інтервалу між ними, слід ще до першого взяття крові розпочати суплементацію препаратами заліза.

Показання до переливання аутологічної крові є аналогічними, як і для алогенної крові. Терапевтичний ефект аутологічної крові залежить насамперед від того, чи виявлялися у хворого симптоми анемії (Ht < 36%) під час першого взяття крові. Отже, ймовірність виникнення потреби в додатковому переливанні алогенної крові залежить від наявності відповідних об’ємів аутологічної крові, яка, втім, має братися у хворих без ознак анемії. Ефективність еритропоезу у відповідь на взяття крові або крововтрату

визначає, у свою чергу, ймовірність ризику переливання алогенної крові (13). Перед переливанням хворому аутологічної крові слід ретельно перевірити ідентичність реципієнта і порівняти його дані з відомостями, вміщеними на контейнерах із призначеною до переливання кров'ю (або її компонентом), а також виконати повну пробу імуногематологічної сумісності.

Невикористана аутологічна кров та виготовлені з неї компоненти не можуть бути застосовані для іншого пацієнта; слід їх знищити згідно з процедурою, прийнятою для алогенної крові (26).

Трансопераційна гемодилюція. Нормоволемічна гемодилюція (ANH – *Acute Normovolemic Hemodilution*) – це метод аутотрансфузії, який полягає у взятті цільної крові хворого перед початком хірургічної маніпуляції з одночасним компенсуванням об’єму циркулюючої крові. Найчастіше застосовувані при гемодилюції рідини – це кристалоїди та розчини колоїдів .

У хворого – зазвичай після застосування загальної анестезії – беруть кров у типові контейнери для крові. Хворому переливають розчини кристалоїдів (0,9% розчин NaCl, рідина Рінґера, багатоелектролітний розчин) у пропорції 3 мл на кожен 1 мл узятої крові або розчини колоїдів (гідроксиетильований крохмаль – ГЕК, розчини альбуміну) в пропорції 1 мл на кожен 1 мл узятої крові. Число взятих за один раз одиниць цільної крові залежить від:

1) прогнозованого об’єму крововтрати під час хірургічної маніпуляції;
2) концентрації гемоглобіну та/або показника гематокриту;
3) абсолютного об’єму крові хворого;
4) клінічного стану пацієнта.

Окрема перевага нормоволемічної гемодилюції – це менша втрата еритроцитів, оскільки під час операції хворий втрачає кров із нижчим показником гематокриту. Для прикладу, теоретично трансопераційна втрата 2 літрів крові хворим із вихідним показником гематокриту 45%, у якого було взято 3 одиниці цільної крові (900 мл еритроцитів), спричиниться до втрати еритроцитів об’ємом 400 мл. Якби процедура гемодилюції не проводилася, то втрата еритроцитів становила б приблизно 700 мл при передбачуваному показникові гематокриту 20%. Математичні моделі дозволяють дійти висновку: ефективність гемодилюції, що полягає у зниженні втрат еритроцитів, набуває ваги тоді, коли показник гематокриту падає до 21% або нижче.

Узяття цільної крові та наповнення внутрішньосудинного простору рідинами знижує концентрацію кисню в артеріальній крові, але запуск гемодинамічних компенсаторних механізмів, а також збільшення використання кисню зумовлюють той факт, що нормоволемічна гемодилюція є процедурою безпечною. Зниження числа еритроцитів збільшує серцевий викид, знижує в’язкість крові, а тим самим зменшує периферійний опір. Якщо серцевий викид забезпечує ефективну компенсацію, то і при показниках гематокриту 25–30% транспортування кисню є таким самим, як при показниках 35–45%. Схема 2.10.1 ілюструє механізм збільшення перфузії при нормоволемічній гемодилюції.

зниження показника гематокриту
в'язкість крові (↓)
концентрація кисню в артеріальній крові (↓)
периферійний опір (↓)
гемодинамічні механізми
венозне повернення (↑)

серцевий викид (↑)
локальна перфузія (↑)

абсолютна перфузія (↑)

Схема 2.10.1 Нормоволемічна гемодилюція: механізм збільшення перфузії

Нормоволемічна гемодилюція створює необхідність додаткового моніторингу хворого. Вона дозволяє зберегти в повній мірі функції еритроцитів, тромбоцитів і факторів згортання крові.

Об'єм крові, що має бути взятий під час процедури гемодилюції, обраховують за такою формулою:

$$\textbf{Об'єм узятої крові} = \textbf{TBV x } \frac{\mathbf{Ht_0 - Ht_x}}{\mathbf{Ht_0}}$$

де *TBV* (*Total Blood Volume*) – абсолютний об'єм циркулюючої крові; Ht_0 – показник гематокриту до початку гемодилюції; Ht_x – планований показник гематокриту після закінчення гемодилюції.

Узяту кров переливають хворому після закінчення хірургічної маніпуляції, починаючи від останньої взятої одиниці крові. Відтак, остання перелита (і найперша взята) одиниця містить кров із найвищим показником гематокриту, концентрацією плазмових факторів згортання, а також числом тромбоцитів.

Переваги та ризики нормоволемічної гемодилюції наведено у таблиці 2.76

До процедури гемодилюції хворих кваліфікують так само, як і до доопераційної донації. Критерії, яким мають відповідати хворі, є такими:

1) імовірність необхідності переливання перевищує 10%;

2) прогнозована значна крововтрата (близько 20% абсолютного об'єму крові хворого);

3) доопераційна концентрація гемоглобіну становить як мінімум 12 г/дл.

Протипоказання:

– серйозні захворювання кровоносної системи, легень та печінки;
– порушення функціонування нирок;
– бактеріальні інфекції або ризик бактеріємії.

Останні дослідження частково ставлять під сумнів ефективність нормоволемічної гемодилюції.

Таблиця 2.76

Переваги та ризики нормоволемічної гемодилюції

Переваги нормоволемічної гемодилюції	**Ризики нормоволемічної гемодилюції**
– зменшення в'язкості крові – зниження частоти тромботично-емболічних ускладнень у периопераційний період – зниження абсолютної втрати еритроцитів – зворотне переливання хворому тромбоцитів та факторів згортання	– погана переносимість надто низьких концентрацій Hb із супровідною гіпоксією тканин – гіперволемія, спричинена надміром перелитих рідин, що компенсують об'єм крові

Проведений Зіґелем та колективом дослідників метааналіз 42 досліджень, присвячених цим процедурам (процедури робилися хворим, які переносили кардіохірургічні операції та протезопластику кульшового суглоба), виявив несуттєвий вплив гемодилюції на зниження ризику алогенних переливань. Аналогічні результати дали дослідження, проведені на хворих, які піддавалися протезопластиці кульшового суглоба та гастроентерологічним операціям. І хоча автори підкреслюють, що на результати могли впливати чинна трансфузіологічна практика та сфера хірургічних процедур, все ж таки застосування нормоволемічної гемодилюції не спричиняло зниження втрат еритроцитів і зменшення числа алогенних переливань. З іншого боку, інші дослідження, здійснені Казаті й колективом дослідників на хворих, які піддавалися кардіохірургічним операціям, виявили, що застосування нормоволемічної гемодилюції суттєво зменшує число перелитих одиниць концентрату еритроцитів. Автори роблять висновок, що процедури нормоволемічної гемодилюції дають змогу значно зменшити переливання алогенної крові у цій групі пацієнтів хірургії. Особливо високих показників заощадження крові слід чекати у випадках значної крововтрати та екстремальної гемодилюції.

Таблиця 2.77

Рекомендації щодо нормоволемічної гемодилюції

Показання	**Сила аргументу**
Нормоволемічна гемодилюція може застосовуватися для хворих, які нормально переносять зниження показника гематокриту до 21%	2B

2.10.2 Переливання втраченої власної крові

Переливання власної крові, втраченої під час операції. Переливання власної крові, втраченої під час операції, – це метод аутотрансфузії, під час якої хворому переливають його власну кров, утрачену під час операції та взяту з операційного поля. Виявлено, що здатність до перенесення кисню в еритроцитів, узятих з операційного поля, порівнювана з аналогічною здатністю алогенних еритроцитів у концентратах. Цей метод охоплює обмежену кількість випадків: ідеться про хірургічні процедури, в яких прогнозована крововтрата перевищує 20% абсолютного об'єму циркулюючої крові, при цьому 10% хворих, які піддаються цим процедурам, згодом потребують переливань більш ніж 1 одиниці концентрату еритроцитів. Зазвичай переливання втраченої аутологічної крові застосовують у кардіохірургії, у серйозних ортопедичних операціях, у нейрохірургії, а також хірургії судин.

Цей метод можна застосовувати для хворих, які є свідками Єгови, якщо вони не заперечують проти цього. Метод застосовується у випадку непередбаченої масивної крововтрати, а також для хворих, у плазмі яких наявні антитіла проти антигенів, розташованих на еритроцитах.

Вік хворого не є обмеженням для застосування цього різновиду аутотрансфузії, отже, метод може застосовуватися і в педіатричних процедурах.

Аргументи про те, що переливання аутологічної крові, втраченої під час операції, можуть обмежувати застосування алогенної крові, сильними не є. Огляд опублікованих досліджень свідчить про різну методологію, різнорідність трансфузіологічної практики та різні показання до цього методу аутотрансфузії. Однак схоже, що ефективність її вища у випадку хворих, які переносять ортопедичні операції, ніж для кардіохірургічних пацієнтів (58% проти 23%).

Таблиця 2.78

Рекомендації щодо переливання аутологічної крові, втраченої під час операції

Показання	**Сила аргументу**
Переливання аутологічної крові, втраченої під час операції, має застосовуватися при операціях, під час яких об'єм назбираної крові дорівнює 1 або більшій кількості одиниць крові	2C

Протипоказанням до переливань аутологічної крові, втраченої під час операції, є місцеве застосування речовин із прокоагуляційними властивостями або полоскання операційного поля дезінфікувальними засобами, які зазвичай застосовуються місцево. Значний гемоліз може

справляти нефротоксичну дію, особливо у хворих із нирковою недостатністю. Є також ризик бактеріального забруднення втраченої під час операції крові, особливо у випадку хворих із масштабними травмами живота й пошкодженнями травного тракту. Інша загроза – це ймовірність перенесення клітин пухлини, що можуть міститися у втраченій крові хворих, яких оперують з приводу новоутворень. Це створює ризик метастаз.

Узята з операційного поля кров може містити великі концентрації компонентів системи комплементу, запальних цитокінів та інших речовин, що вивільнюються внаслідок активації лейкоцитів і тромбоцитів. У таблиці 2.79 наведено показання і протипоказання до переливань аутологічної крові, втраченої під час операції.

Таблиця 2.79

Показання і протипоказання до переливань аутологічної крові, втраченої під час операції

Показання	**Протипоказання**
Кардіохірургія: – пластика серцевих клапанів Ортопедія: – операції на хребті; – ендопластика обох кульшових суглобів; – повторна ендопластика кульшового суглоба Нейрохірургія: – аневризми мозкових судин Операції на судинах: – аневризми аорти Урологія: – тотальна простатектомія Інше: – свідки Єгови; – непередбачена масивна крововтрата; – наявні антитіла до антигенів еритроцитів	Фармакологічні засоби: – із прокоагуляційними властивостями (*Surgicel, Gelfoam, Avitene*); – розчини для промивання, деякі антибіотики та бетадин; – антикоагулянти; – метилметакрилат Забруднення: – рідинами організму; – бактеріальні зараження операційного поля Гематологічні захворювання: – таласемія; – серповидноклітинна анемія Інше: – оксид вуглецю – у разі застосування електрокоагуляції; – катехоламіни – у випадку феохромоцитоми

Переливання власної крові, втраченої після операції. Переливання власної крові, втраченої після операції, – це метод, що полягає у збиранні та

зворотному переливанні крові з хірургічного дренажу. Зворотне переливання відбувається через мікрофільтри безпосередньо після взяття крові; іноді здійснюють спершу промивання, а потім зворотне переливання еритроцитів. Зібрана з хірургічного дренажу кров є вже частково гемолізованою, позбавленою фібрину, крім того, вона містить великі концентрації запальних цитокінів та фрагменти клітин.

Цей метод є ефективним та безпечним у випадку інтенсивної кровотечі з післяопераційної рани (близько 100 мл на годину). Це підтверджують нещодавно проведені рандомізовані клінічні дослідження з контрольною групою, які здійснювалися на хворих, що переносили ортопедичні операції. Метод є безпечним за умови фільтрування назбираної крові.

Переливання власної крові, втраченої після операції, можна застосовувати для хворих, які пройшли двосторонню безцементну протезопластику кульшових та колінних суглобів, повторну протезопластику цих суглобів, а також операцію із закріплення довгого відділу хребта.

Ризик застосування цього методу аутотрансфузії пов'язаний якраз із переливанням крові, зібраної з дренажу. Переливання такої крові може призводити до появи жару, гіпотонії, посттрансфузійного сепсису, ураження нирок, а також до синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (DIC).

Таблиця 2.80

Рекомендації щодо переливання аутологічної крові, втраченої після операції

Показання	**Сила аргументу**
Переливання аутологічної крові, втраченої після операції, рекомендується хворим після операцій двосторонньої безцементної протезопластики кульшових та колінних суглобів, повторної протезопластики цих суглобів, а також закріплення довгого відділу хребта, якщо післяопераційна кровотеча становить близько 100 мл на годину	3C

Непередбачені реакції після аутотрансфузії. Механізм непередбачених реакцій після переливання аутологічної крові аналогічний з механізмом реакцій після переливання алогенної крові. Згідно з дослідженнями, які охопили 596 лікарень, частота реакцій після переливання алогенних компонентів становила 0,01% на 1 перелиту одиницю аутологічної крові, а частоту негемолітичних гіпертермічних реакцій визначено як 0,12%. Результати цих досліджень свідчать, що описані непередбачені реакції виявляються з меншою в 10 разів частотою, ніж після переливання алогенної крові.

У випадку аутотрансфузії непередбачені посттрансфузійні реакції – це реакції, пов’язані з актуальним лікуванням хворого.

Зростання концентрації запальних медіаторів у зібраній крові під час її зберігання пов’язане з переливанням пірогенних речовин. Аутологічні

лейкоцити частіше, ніж алогенні, можуть також генерувати ендогенні пірогени.

У випадках переливання аутологічної крові незрідка спостерігається посттрансфузійне переобтяження кровообігу або гіпертензивні реакції, спричинені недотриманням показань до переливання.

2.11. Ліки, що стимулюють гематопоез

Термін «ліки, що стимулюють гематопоез» охоплює біологічні та хімічні препарати, які впливають на правильне кровотворення. Вони можуть застосовуватися у випадках дефіциту факторів, необхідних для правильного вироблення кров'яних тілець, або в разі потреби стимуляції гематопоезу, пригніченого з інших причин. Перша ситуація виникає при різнорідних дефіцитарних анеміях (дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В12 або еритропоетину); друга – у випадках ураження кровотворення різної природи (коли кровотворення пригнічується імунними, токсичними, пухлинними та іншими причинами). Якщо дефіцити найчастіше призводять до порушень в еритроцитарний системі, то другий механізм зазвичай тягне за собою ураження всіх клітинних систем, хоч і в різній мірі.

Лікування дефіцитарного підґрунтя анемії перебуває у компетенції лікарів-терапевтів та гематологів; що ж до необхідності стимуляції та відродження порушеного гематопоезу, то з цією проблемою можуть зіткнутися лікарі різних спеціалізацій, зокрема ті, що лікують хворих на новоутворення, а також ті, що займаються проблематикою шкідливих впливів фізичних та хімічних чинників на організм.

Прогрес у лікуванні пригніченого гематопоезу став можливим завдяки виявленню, а потім і виготовленню біологічних (наявних в організмі) факторів, які стимулюють розвиток окремих клітинних систем (системи гранулоцитів, еритроцитів і тромбоцитів).

До цих факторів належать:

1) фактор росту гранулоцитів (G-CSF – *Granulocyte Colony Stimulating Factor*); фактор росту гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF – *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*);

2) фактор росту еритроїдальних колоній (EPO – еритропоетин);

3) фактор росту мегакаріоцитарної системи (препарати тромбопоетину та аналоги).

Сутність їхньої дії полягає у здатності стимулювати диференціацію багатопотенційних клітин у клітини, спрямовані на розвиток даної системи, а після цього – у проліферації та прискоренні дозрівання потомства цих клітин.

Найчастіші в медичній практиці випадки, що вимагають застосування факторів стимуляції гранулоцитопоезу, – це:

– ураження гранулоцитарної системи внаслідок антипухлинної хіміотерапії;

– ураження гранулоцитарної системи іншими препаратами;

– вроджені порушення вироблення гранулоцитів.

Таблиця 2.81

Рекомендації щодо застосування гранулоцитарних факторів росту для хворих із новоутвореннями

Показання	**Сила аргументу**
Гранулоцитарний фактор росту слід застосовувати: – для хворих, що проходять хіміотерапію та мають високий ризик нейтропенічної лихоманки;	1A
– для хворих, що проходять хіміотерапію та мають середній ризик нейтропенічної лихоманки; слід пильно зважити на чинники ризику лихоманки, пов’язані з конкретним хворим	1A

Хіміотерапія новоутворень неминуче тягне за собою загрозу виникнення нейтропенії та її ускладнень у вигляді інфекцій та нейтропенічної лихоманки. Нейтропенічна лихоманка характеризується зростанням температури тіла > 38,5°C на фоні зниження абсолютного числа гранулоцитів-нейтрофілів < 500/μл або нижче від 1000/μл при прогнозованому спаді < 500/μл із супровідним жаром або клінічними симптомами сепсису.

Чинники ризику появи нейтропенічної лихоманки внаслідок хіміотерапії:

– різновид пухлини-новоутворення (локалізація – груди, легені, ободова кишка, яєчники; лімфоми);

– різновид застосовуваного хімічного режиму (найбільший ризик створюють схеми ESHAP, EPOCH, BEACOPP, ABVD, а також схеми, що включають децетаксель, паклітаксель, цисплатин);

– чинники з боку хворого (вік > 60 років, зневоднення, симптоми хвороби, падіння артеріального тиску, хронічна обтураційна хвороба легень (ХОХЛ), перенесена грибкова інфекція).

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) установила критерії ризику розвитку нейтропенічної лихоманки, наведені нижче:

– відсутність симптомів хвороби або незначні симптоми – 5 очок;

– явні клінічні симптоми – 3 очки;

– відсутність гіпотонії – 5 очок;

– відсутність ХОХЛ – 4 очки;

– со́лідна пухлина/лімфома або відсутність грибкової інфекції в анамнезі – 4 очки;

– відсутність зневоднення – 3 очки;

– амбулаторний хворий на початку лихоманки – 3 очки;

– вік < 60 років – 2 очки.

Пацієнти з сумою очок < 21 мають низький ризик розвитку нейтропенічної лихоманки, тоді як інші – високий ризик (16).

Існують спеціальні показання до застосування гранулоцитарних факторів росту для людей із новоутвореннями.

А. Загальні показання:

– профілактичне застосування факторів росту рекомендується для хворих, що проходять хіміотерапію, пов'язану з високим (> 20%) ризиком нейтропенічної лихоманки, або для хворих із середнім ризиком (10–20%). Слід звернути пильну увагу на чинники ризику нейтропенічної лихоманки, пов'язані з конкретним хворим.

В. Особливі показання:

– профілактична подача G-CSF рекомендується як підтримувальний захід, коли частота або інтенсивність доз хіміотерапії обіцяє принести добрий клінічний результат;

– первинна профілактика за допомогою G-CSF практикується для уможливлення продовження хіміотерапії, без якої прогнози хворого були б гіршими;

– профілактична подача G-CSF рекомендується при > 20% ризику виникнення нейтропенічної лихоманки. При нижчому ризику рішення про включення G-CSF у терапію має враховувати індивідуальні характеристики хворого, як-от: вік > 65 років, уже перенесена нейтропенічна лихоманка в анамнезі, дуже серйозна стадія основної хвороби;

– для пацієнтів, що проходять хіміотерапію з низьким (10%) ризиком нейтропенічної лихоманки, показання до застосування G-CSF відсутні;

– G-CSF не повинен використовуватися як допоміжна терапія неускладненої лихоманки та нейтропенії, однак можливість його застосування слід зважити у випадку хворих із високим ризиком інфекцій та чинниками, які погіршують шанси на виживання;

– лікування хворих із со́лідними пухлинами й лімфомами та із супровідною нейтропенічною лихоманкою має охоплювати лише тих пацієнтів, які не реагують на терапію антибіотиками, а також тих, у яких розвиваються інфекційні ускладнення, що загрожують життю (тяжкий сепсис або септичний шок);

– всі з трьох застосовуваних нині препаратів гранулоцитарних факторів росту (G-CSF): леноґрастим, філґрастим та пеґфілґрастим, – а також нові препарати на ринку мають схожу результативність та клінічну ефективність; препарати гранулоцитарно-макрофагового фактора росту (GM-CSF) (молґрамостим, сарґрамостим) також мають подібну ефективність. Основною різницею є факт подовженої дії препарату пеґфілґрастиму, що означає, що застосовувати його потрібно максимум 1 раз на тиждень, тоді як інші фактори застосовують 1 раз на день;

– подачу факторів росту слід продовжувати, допоки тримаються симптоми нейтропенічної лихоманки (якщо саме вона була показанням до лікування) або до досягнення показника гранулоцитів > 1000/μл; відсутність відповіді гранулоцитарної системи після 7 днів може свідчити про значний дефіцит стовбурових клітин і ставить під сумнів доцільність застосування G-CSF у разі відсутності лихоманки.

Таблиця 2.82

Рекомендації щодо застосування гранулоцитарних факторів росту для хворих із новоутвореннями

Показання	**Сила аргументу**
Рекомендується профілактична подача G-CSF у випадку інтенсивної хіміотерапії, яка обіцяє принести покращення	1A
Рекомендується первинна профілактика за допомогою G-CSF у разі продовження хіміотерапії	1A
Рекомендується застосування G-CSF при > 20% ризику виникнення нейтропенічної лихоманки. Якщо ризик нижчий, рішення ухвалювати слід, орієнтуючись на індивідуальні характеристики хворого	1A
G-CSF може застосовуватися для хворих із со́лідними пухлинами та супровідною нейтропенічною лихоманкою, якщо реакція на антибіотики відсутня	2B

Застосування G-CSF при новоутвореннях крові:

1) показане хворим із гострою мієлоїдною лейкемією (AML – *Acute Myeloid Leukemia*) після завершення курсу індукційної хіміотерапії, особливо літнім пацієнтам;

2) при AML G-CSF може застосовуватися для скорочення тривалості тяжкої нейтропенії та зниження ризику інфекцій після консолідуючої хіміотерапії;

3) при мієлодиспластичному синдромі (MDS – *Myelodisplastic Syndrome*) G-CSF може застосовуватися для хворих із тяжкою нейтропенією та рецидивуючими інфекціями;

4) при гострій лімфобластній лейкемії (ALL – *Acute Lymphoblastic Leukemia*) G-CSF рекомендується у перші кілька днів після завершення індукційної хіміотерапії або першого циклу, після досягнення ремісії; можна давати його разом із глікокортикостероїдами та антиметаболітами;

5) при рецидиві або резистентності AML показання до застосування G-CSF відсутні;

6) рекомендується застосування G-CSF для хворих > 65 років із дисемінованими лімфомами, які лікуються з використанням агресивних програм, – для зниження частоти появи нейтропенічної лихоманки та інфекцій.

Після аутологічної трансплантації стовбурових клітин застосування G-CSF рекомендується з 1–3 дня після операції і до досягнення числа лейкоцитів 5000/μл. Після алогенної трансплантації профілактичне застосування G-CSF рекомендується лише у випадку запізненого приживання трансплантату або у разі вторинної нейтропенії, пов’язаної з інфекцією або з токсичною дією ліків.

Застосування G-CSF при вроджених порушеннях вироблення лейкоцитів обмежується випадками тяжкої вродженої гранулоцитопенії, а також циклічної гранулоцитопенії в умовах інфекційних ускладнень.

Застосування G-CSF для отримання збільшеного числа кровотворних клітин із периферійної крові (так звана мобілізація) з метою трансплантації є на сьогодні загальнопоширеним методом. Найчастіше G-CSF дають у дозі 5–10 μг/кг маси тіла протягом 4–5 днів, здійснюючи потім аферез за допомогою клітинного сепаратора. Іноді G-CSF із тією самою метою застосовують у поєднанні з хіміотерапевтичними препаратами.

Фактори росту є необхідними для порятунку людей із променевим ураженням кровоносної системи.

Рекомендації стосовно початку і тривалості подачі G-CSF при новоутвореннях:

– G-CSF слід давати через 24–72 години після застосування мієлотоксичної хіміотерапії; цей строк може бути віддалений у часі при високодозовій терапії з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин;

– добова доза G-CSF для дорослих становить 5 μг/кг маси тіла або 250 μг/м^2 поверхні тіла;

– пегільований G-CSF у дозі 6 мг слід давати одноразово впродовж 24 годин після завершення хіміотерапії тільки пацієнтам із вагою тіла > 45 кг.

Таблиця 2.83

Рекомендації щодо початку і тривалості застосування G-CSF

Показання	**Сила аргументу**
Пацієнтам із новоутвореннями G-CSF слід давати: – через 24–72 години після застосування мієлотоксичної хіміотерапії; – добова доза G-CSF для дорослих становить 5 μг/кг маси тіла або 250 μг/м2 поверхні тіла; – пегільований G-CSF у дозі 6 мг слід давати одноразово впродовж 24 годин після завершення хіміотерапії тільки пацієнтам із вагою тіла > 45 кг	2C

2.11.1 Застосування факторів, що стимулюють еритропоез (ESA), у лікуванні пацієнтів, які проходять хіміотерапію з приводу новоутворень

Загальні коментарі до рекомендацій:

1. Перед ухваленням рішення про застосування ESA слід ретельно пересвідчитись у відсутності всіх чинників, які можуть викликати анемію.

2. Особливо старанно слід зважити ризик тромбозу, пов’язаного зі самою хворобою, та взяти до уваги різке зростання цього ризику у разі застосування

ESA (досі не визначено специфічних чинників ризику тромбозу в таких випадках).

3. Обидва доступні препарати (епоетин і дарбепоетин) мають аналогічну дію, ефективність та безпеку.

4. До застосування ESA можна вдатися при анемії, пов'язаній із хіміотерапією, якщо концентрація гемоглобіну < 10,0 г/дл – із метою зменшення потреби в переливанні еритроцитів. При вищих показниках гемоглобіну застосування ESA має бути обґрунтоване клінічною оцінкою, причому як альтернативу слід розглянути переливання.

Особливі рекомендації:

1. На початку лікування препаратом епоетину-альфа початкова доза має становити 150 од./кг маси тіла підшкірно 3 рази на тиждень. Цю дозу можна збільшити до 300 од./кг маси тіла, якщо через 4 тижні немає покращення у концентрації гемоглобіну чи зменшення потреби в переливанні концентратів еритроцитів. Якщо початкова доза становила 40000 од. на тиждень, то її можна збільшити до 60000 од. на тиждень, якщо через 4 тижні не спостерігається зростання гемоглобіну як мінімум на 1,0 г/дл і не вдається досягти незалежності від переливань.

2. На початку лікування препаратом дарбепоетину-альфа початкова підшкірна доза має становити 2,5 μг/кг маси тіла щотижня або 500 μг через кожні 3 тижні. При щотижневій подачі дозу можна збільшити до 4,5 μг/кг маси тіла, якщо зростання концентрації гемоглобіну < 1,0 г/дл після 6 тижнів лікування.

3. Слід зменшити дозу епоетину-альфа на 25% або дарбепоетину-альфа на 40%, якщо концентрація гемоглобіну досягає показника, який забезпечує незалежність від переливань, або спостерігається зростання на > 1,0 г/дл після 2 тижнів лікування.

4. Подачу того чи іншого препарату слід призупинити, коли концентрація гемоглобіну забезпечує незалежність від переливань. Слід повернутися до застосування епоетину-альфа в дозі нижчій на 25%, ніж остання, а дарбепоетину-альфа – в дозі нижчій на 40%, якщо показник гемоглобіну знову падає, викликаючи необхідність у переливаннях.

5. Лікування препаратами ESA припиняють після завершення хіміотерапії або в разі відсутності відповіді після 8 тижнів їх подачі.

6. Як на початку лікування препаратами ESA, так і далі, в його процесі, рекомендується моніторинг показників обміну заліза в організмі; у разі дефіциту виникає необхідність супровідної подачі внутрішньовенних препаратів заліза. Оральні препарати є неефективними.

7. Препарати ESA не рекомендується застосовувати для людей з анемією, яка не лікується хіміотерапією (за винятком MDS – мієлодиспластичного синдрому).

8. Подача ESA хворим із немієлоїдними гематологічними новоутвореннями показана у тих випадках, коли внаслідок хіміотерапії цих новоутворень

зростання концентрації гемоглобіну не спостерігається (ідеться про такі новоутворення, як множинна мієлома, лімфогранульоматоз (хвороба Годжкіна), негранульоматозні лімфоми).

9. Лікування препаратами ESA у Польщі регулюється розпорядженнями Міністерства охорони здоров'я та Національного Фонду Здоров'я. На практиці це означає можливість повернення державою вартості лікування у разі застосування ESA в процесі хіміотерапії, а з-поміж інших захворювань – у випадку анемії на фоні ниркової недостатності.

Застосування ESA при анемії на фоні ниркової недостатності.

1. Перед ухваленням рішення про включення ESA в терапію треба впевнитися, що анемія спричинена саме нирковою недостатністю, а не іншими наявними хворобами, а також визначити стан резервів заліза в організмі.

2. Нема необхідності визначати концентрацію EPO (еритропоетину) у хворого з анемією на фоні ниркової недостатності.

3. Метою лікування препаратами ESA при анемії на фоні захворювання нирок є досягнення показника гематокриту 33–36% та концентрації гемоглобіну 11–12 г/дл; у випадку хворих, які проходять діаліз, не рекомендується досягати вищих показників – з огляду на ризик ускладнень.

4. При інших показаннях також не слід перевищувати показник гемоглобіну 12,0 г/дл.

5. Досягти вищезазначених показників Ht та Hb можливо, якщо попередньо подбати про оптимальну кількість заліза для кров’яних тілець, що регенеруються; для цього потрібно забезпечити сатурацію трансферину > 20% та концентрацію феритину > 100 μг/мл.

6. Оральна суплементація заліза має становити > 200 мг елементарного заліза щоденно, але в більшості випадків необхідно давати залізо внутрішньовенно у дозі 100 мг перед кожною з 10 процедур гемодіалізу. Якщо й надалі сатурація трансферину тримається на рівні < 20%, а концентрація феритину – на рівні < 100 μг/мл, то слід повторити вищеописану методику. Після досягнення планованого зростання гематокриту або досягнення сатурації трансферину > 50% та концентрації феритину > 800 μг/мл подачу заліза слід призупинити на 3 місяці, після чого повторно оцінити показники заліза.

7. Внутрішньовенні препарати заліза доцільно застосовувати для більшості хворих, які проходять діаліз та лікування еритропоетином, а для деяких ще до початку діалізу, однак найважливішим показником адекватності забезпечення організму залізом залишається зростання Ht та Hb під час лікування EPO в поєднанні із залізом.

8. Стандартна доза EPO становить 6000 од. на тиждень.

9. Причини неадекватної відповіді на EPO можуть бути такими:

– інфекційні та запальні стани;

– втрата крові;

– дефіцити інших гематопоетичних факторів;

– гемоліз;
– погане харчування;
– інші захворювання;
– вироблення резистентності (20, 24, 28).

2.11.2. Застосування факторів стимулювання тромбоцитопоетичної системи

На сьогодні на ринку є два препарати, що справляють стимулювальний вплив на вироблення тромбоцитів: один з них є цитокіном-лігандом для рецептора тромбопоетину, а другий – це тромбопоетиноподібний цитокін (пептид), який також зв'язується з рецептором для тромбопоетину на мегакаріоцитах і стимулює вироблення тромбоцитів.

Обидва препарати на сьогодні мають у Польщі реєстрацію для застосування у випадках самовільної тромбоцитопенії, резистентної до стандартного лікування та спленектомії. Раціональне підґрунтя цього показання становить той факт, що при цій хворобі спостерігається не лише прискорене руйнування тромбоцитів, але й недостатнє для регенерації їх вироблення. Слід припускати, що незабаром ці препарати будуть застосовуватися при лікуванні тромбоцитопенії на фоні порушень вироблення тромбоцитів (токсичної або вродженої природи).

Суттєвим практичним обмеженням їх застосування є той факт, що їхня клінічна ефективність виявляється тільки протягом їх уживання. Однак вони можуть запобігти кровотечам, що загрожують життю, або впоратися з подібною кровотечею, якщо вона вже почалася. Перевагою їх застосування є те, що даються вони орально щодня або парентерально 1 раз на тиждень. Рандомізованих клінічних досліджень, присвячених порівнянню їх ефективності з ефективністю інших методів лікування, наразі немає.

Застосування вітаміну B12. Вирізняють дві форми лікування вітаміном B12: профілактична подача і терапевтичне застосування.

Профілактична подача вітаміну B12 має здійснюватися, коли анемії ще немає, але є ризик вичерпання резервів вітаміну з таких причин:

– збільшена потреба у вітаміні B12 з приводу збільшеного використання організмом (хронічний гемоліз);
– стани після гастректомії, наявність лімфатичних набряків у шлунку;
– тривале паразитарне захворювання травного тракту;
– дивертикульоз кишківника;
– захворювання, що утруднює всотування комплексу вітаміну B12, – внутрішній фактор вегетаріанства.

Терапевтичним показанням є наявність біохімічно підтвердженого дефіциту вітаміну B12 при анемії або без неї на фоні відсутності внутрішнього фактора. Це може пов'язуватися з:

– невиліковними захворюваннями кишківника, що утруднюють всотування;
– вродженою відсутністю транскобаламіну;

– наявністю неврологічних симптомів, що відповідають дефіцитові вітаміну В12 (у цьому випадку при лікуванні слід зважити доцільність подачі вищих доз, ніж при інших показаннях).

Застосування фолієвої кислоти. Фолієва кислота може даватися з профілактичною або терапевтичною метою.

Профілактична подача фолієвої кислоти охоплює такі випадки:

– дитина, народжена передчасно;

– недостатній вміст фолієвої кислоти в харчуванні; алкоголізм;

– збільшена потреба у фолієвій кислоті (гемоліз; діалізотерапія; вагітність);

– порушення всотування;

– застосування антагоністів фолієвої кислоти (у деяких випадках фолієва кислота може послаблювати дію цих ліків).

Терапевтичне застосування має місце при анеміях на фоні дефіциту фолієвої кислоти, особливо при анемії з мегалобластною регенерацією в кістковому мозку. Слід пам’ятати, що фолієва кислота може посилювати неврологічні симптоми дефіциту вітаміну В12, якщо одночасно не подається вітамін В12.

Застосування препаратів заліза. Профілактичне застосування препаратів заліза (рекомендується навіть при відсутності анемії, якщо є показники зниженої сатурації трансферину або зменшеної концентрації феритину) відбувається в таких випадках:

– збільшена потреба в залізі (вагітність; період швидкого росту організму);

– тривала крововтрата, що не піддається лікуванню; тривала кровоздача;

– порушення всотування;

– вегетаріанство;

– коли залізо потрібне як початковий елемент перед початком лікування еритропоетином.

Терапевтичне застосування відбувається у випадку задокументованої анемії на фоні дефіциту заліза, особливо з ознаками його дефіциту в тканинах.