

Гемокомпонентная терапия: плюсы и минусы

Ключевые слова

кровь, переливание крови, цельная кровь, лейкодеплеция, осложнения, менеджмент крови пациента

Е.Б. Жибурт, д-р
мед. наук, проф.,
зав. кафедрой,

С.Р. Мадзаев, канд.
мед. наук, доцент
кафедры,

А.А. Вергопуло,
канд. мед. наук,
доцент кафедры,

Н.С. Кузьмин, д-р
мед. наук, доцент
кафедры,

ФГБУ «Националь-
ный медико-хирур-
гический центр
имени Н.И. Пирого-
ва» Минздрава
России, Институт
усовершенствова-
ния врачей, кафе-
дра трансфузиоло-
гии и проблем
переливания крови

В ЭПОХУ ДО ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ТРАНСФУЗИОН-
НОЙ СРЕДОЙ БЫЛА ЦЕЛЬНАЯ КРОВЬ.

РАЗДЕЛЕНИЮ КРОВИ НА КОМПОНЕНТЫ СПОСОБСТВОВАЛО
ДВА ИМПУЛЬСА:

– ПОТРЕБНОСТЬ В ПЛАЗМЕ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ НЕЕ БЕЛ-
КОВ, В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ, ФАКТОРА VIII ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИ-
ЛИИ А;

– СОЗДАНИЕ ВЗВЕШИВАЮЩИХ РАСТВОРОВ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ
УВЕЛИЧИТЬ СРОК ХРАНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ.

В рамках существующей парадигмы уместнее говорить не
о переливании крови, а о переливании хранящихся компонен-
тов крови [13].

Дополнительные аргументы в пользу гемокомпонентной
терапии:

- продукты одной донации используются для лечения не-
скольких пациентов;
- сокращение риска циркуляторной перегрузки и острого
посттрансфузионного повреждения легких (TRALI-синдром¹).

Однако при массивной трансфузии принцип «одна донация –
много пациентов» превращается в свою противоположность:
одному пациенту переливают компоненты крови разных доно-
ров, и донорское воздействие возрастает по сравнению с пере-
ливанием цельной крови.

Возможный путь сокращения донорской нагрузки на паци-
ента – мультикомпонентное донорство (одновременная аппа-
ратная заготовка эритроцитов, плазмы и тромбоцитов одного
донора). Эта процедура дорогая, долгая и менее безопасная по
сравнению с заготовкой цельной крови [20].

Централизация службы крови способствует монополизму
и росту цен на продукты крови [5].

Проблемы хранящихся компонентов крови

Трансфузиологическая практика даже в равных экономиче-
ских условиях сильно варьирует [34], недостаточно доказатель-
на [36], и независимо связана с неблагоприятными явлениями

В СВЯЗИ С УНИКАЛЬНОСТЬЮ РЕСУРСА КРОВИ И ЕГО ЕСТЕСТВЕННОЙ ОГРАНИЧЕННОСТЬЮ ГЛАВНЫМ ТРЕБОВАНИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ НЕ НАРАЩИВАНИЕ ЗАГОТОВКИ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ, А, ПРЕЖДЕ ВСЕГО, ОПТИМИЗАЦИЯ УПРАВЛЕНИЯ ДОНОРСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ И ЗАПАСАМИ КРОВИ, РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ПРИНЦИПОВ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ ПО ОБОСНОВАННЫМ ПОКАЗАНИЯМ.

В.И. Скворцова, министр здравоохранения России

в хирургии рака [7], кардиохирургии [10] и некардиологической хирургии [15].

Повреждение эритроцитов при хранении является одной из наиболее обсуждаемых тем в трансфузиологическом сообществе и в последнее время фокусировано на снижении содержания оксида азота в процессе хранения эритроцитов [11] и увеличенном поглощении оксида азота «старыми» эритроцитами в сосудистом русле реципиента [19].

Этот вопрос в настоящее время решается в ряде рандомизированных контролируемых исследований [30], и продолжает приносить спорные результаты [23].

В крупном проспективном исследовании определили значение порога в 8 дней хранения, выше которого эритроциты оказывают вредное воздействие на пациентов [25]. Такой же период показан в обзоре исследований, связанных с продолжительностью хранения эритроцитов, перелитых пациентам в критическом состоянии [9].

Проблемы применения тромбоцитов – риск бактериальной контаминации и повреждение при хранении.

Важно ➤ В отсутствие обязательного эффективного скрининга бактерий лучший способ профилактики посттрансфузионного сепсиса – быстрое переливание. Оптимально – в день заготовки тромбоцитов [1] ■

Доказательства эффективности переливания плазмы ограничены трансфузионной поддержкой пациентов с тяжелой травмой и массивной трансфузией [2], тромботической тромбоцитопенической пурпурой и коррекцией коагулопатического кровотечения при лихорадке Денге [38].

Тенденция последних лет – применение размороженной плазмы, хранящейся при положительной температуре – для ранней трансфузии и соблюдении «правила золотого часа» [3].

Пока плазму размораживают – пациент умирает

У пациентов с критическим кровотечением, требующим массивной трансфузии, не получено достаточно доказательств для определения специфических

Оценка рисков



ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРАНЕНИИ



ВОЗРАСТАЮЩИЙ РИСК ИНФЕКЦИИ И ИММУНОМОДУЛЯЦИИ ПРИ МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ



ТРЕБОВАНИЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОЙ КАРАНТИНИЗАЦИИ ПЛАЗМЫ НЕВЫПОЛНИМО, ВЕДЕТ К БОЛЬШИМ ЗАТРАТАМ И СПИСАНИЮ ДЕСЯТКОВ ТОНН ПЛАЗМЫ

соотношений переливания эритроцитов и других компонентов крови.

Есть публикации, в которых показана эффективность соотношения перелитых доз «эритроциты» : «плазма» < 2 : 1. При углубленном анализе установлено, что во многом эти данные обусловлены «сдвигом выживаемости» – пациенты, умирающие вскоре после травмы, получают меньше плазмы, чем выжившие, поскольку срок от принятия решения до введения плазмы – 90 минут и более.

В отдельном травматологическом центре треть пациентов с критическим кровотечением успевала получить 10 и более доз эритроцитов до момента доставки размороженной плазмы [22].

Для сокращения периода подготовки плазмы к трансфузии в других развитых странах внедрили хранение размороженной плазмы. Так в США с 2008 по 2011 гг. переливание плазмы сократилось на 13,4 % – до 3 882 000 доз, а доля переливания размороженной плазмы, хранящейся при +4 оС в течении 1–5 дней достигла 30,4 % (1 181 000 доз) переливаний плазмы [35].

При немедленной доставке компонентов крови на начальном этапе коррекции критического кровотечения возможно соотношение эритроциты : плазма : тромбоциты как 1 : 1 : 1, однако в настоящее время из-за отсутствия доказательств невозможно рекомендовать такое специфическое отношение [16].

У пациентов с критическим кровотечением, требующим массивной трансфузии, концентрацию гемоглобина следует оценивать в контексте гемодинамического статуса, перфузии органов и тканевой оксигенации.

Применение цельной крови

Свежей цельную кровь считают в первые 24 часа после заготовки [12].

При акушерском [8] и травматическом [28] кровотечениях показано снижение

заболеваемости и смертности, если переливают свежую цельную кровь, а не хранящихся компоненты или восстановленную цельную кровь [31].

Наряду с острым, тяжелым кровотечением, возможны и другие показания на предмет выбора наиболее подходящего продукта крови. В кардиохирургии, например, одна доза свежей цельной крови гемостатически эквивалентна шести единицам тромбоцитов [18]. Выживаемость раненых в полевом госпитале не отличалась при разных способах введения донорских тромбоцитов – свежей цельной крови или аферезных концентратов тромбоцитов [24].

Важным фактором при применении цельной крови является профилактика гемотрансмиссивных инфекций. В полевых условиях для обследования доноров применяют «быстрые тесты» и стараются периодически обследовать потенциальных доноров, обеспечивая современный уровень безопасности крови [32].

Риск гемолитического осложнения из-за перепутывания крови – 1 : 80 000. Если переливать цельную кровь отобранных доноров группы O с низким титром анти-A и анти-B, то риск гемолитического осложнения из-за несовместимой плазмы 1 : 120 000, при этом тяжесть осложнений – не выше умеренной [33].

Национальный стандарт

В России действует «ГОСТ Р 53470-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови»².

В этом стандарте есть рациональные положения, в частности:

- цельная кровь может быть перелита для восполнения потери эритроцитов при остром кровотечении, если одновременно имеется необходимость в коррекции гиповолемии;

- цельная кровь – среда выбора для обменной трансфузии при гемолитической болезни новорожденного.

Но есть и занятные моменты:

Переводят, в частности, выпущенный ВОЗ в 2001 г. справочник «The clinical use of blood» («Клиническое использование крови») и получают ГОСТ Р 53420-2009 «Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению донорской крови и ее компонентов».

Пример. Лечение роженицы с ДВС (раздел 10.7).

Цитата из ГОСТ Р 53470-2009: «При наличии тромбоцитопении ввести концентраты тромбоцитов. При отсутствии этих компонентов крови ввести самый свежий из имеющихся в наличии концентрат эритроцитов (в идеале не более 36 ч хранения)».

Вопрос: анемии нет, а тромбоцитопению лечим эритроцитами. Зачем? И почему свежими? Понять «магический» эффект свежего концентрата эритроцитов невозможно.

Вернемся к преамбуле, в раздел «Сведения о стандарте». Там сказано, что стандарт разработан на основе справочника «Клиническое применение крови» (ВОЗ, 2001 г.).

Открываем оригинал (с. 131): «*If these blood components are not available, give the freshest whole blood available (ideally no more than 36 hoursold)*».

Перевод: «Если эти компоненты крови [тромбоциты] недоступны, ввести самую свежую доступную цельную кровь (в идеале – не более 36 часов хранения)».

То есть речь идет не о концентрате эритроцитов, а о свежей крови, в которой еще живы донорские тромбоциты.

Видимо, парадигма гемокомпонентной терапии у переводчиков была столь сильна, что вместе с водой выплеснули и ребенка.

В этом же ГОСТе есть и мировое ноу-хау:

«Введение активированного эптакога альфа позволяет в большинстве случаев остановить неконтролируемое другими методами кровотечение».

В оригинале этой фразы вовсе нет. Ни слова об активированном эптакоге альфа – факторе VII (rFVIIa).

Механизм действия rFVIIa заключается в связывании фактора свертывания крови VIIa с высвободившимся тканевым фактором в зоне повреждения. Образовавшийся комплекс стимулирует переход факторов свертывания крови IX и X в активную форму IXa и Xa. Затем фактор свертывания крови Xa запускает начальные процессы превращения протромбина (II) в тромбин. Тромбин путем превращения фибриногена в фибрин обеспечивает образование гемостатической пробки, а также способствует активации тромбоцитов и факторов свертывания крови V и VIII в зоне повреждения. В фармакологических дозах эптакога альфа [активированный] напрямую без участия тканевого фактора переводит фактор свертывания крови X в активную форму Xa на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что приводит к образованию больших количеств тромбина из протромбина. Таким образом, фармакодинамический эффект рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свертывания крови Xa с последующим ускорением синтеза в каскаде ферментативных реакций свертывающей системы крови тромбина и фибрина. При применении эптакога альфа [активированного] нельзя полностью исключить риск системной активации свертывания крови у больных, страдающих заболеваниями, предрасполагающими к развитию ДВС-синдрома.

Показания для rFVIIa:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хи-

ругических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с:

- гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX;
- врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII;
- тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы³.

Группа исследователей, по результатам мета-анализа мировых публикаций до 23.05.2011 сделала вывод о том, что эффективность rFVIIa (эптаког альфа, активированный) в качестве гемостатика, назначаемого профилактически или терапевтически, остается недоказанной. Выявлен риск артериальных тромбозов у пациентов, получающих rFVIIa. Использование rFVIIa за пределами лицензированных показаний должно быть ограничено клиническими испытаниями⁴.

Таким образом, есть все основания создать «памятную дату»: 09.12.2009 – мировой день «расширения показаний для гемостатического применения эптакога альфа». Изданный в этот день приказ Ростехрегулирования № 628-ст (о введении в действие ГОСТ Р 53420-2009 «Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению донорской крови и ее компонентов») закрепляет российский приоритет.

Если серьезно, препарат действительно уникальный и его нужно исследовать. Но вряд ли национальный стандарт должен противоречить инструкции к препарату.

Улучшение качества цельной крови

Лейкодеплецированная цельная кровь уже широко используется для аутологичных донаций и может при опреде-

ленных обстоятельствах быть средством выбора трансфузионной терапии, поскольку ее функциональные свойства сохраняются, подобно компонентам крови.

Сопоставим параметры:

- цельной крови, заготовленной в CPDA-1, лейкодеплецированной и хранящейся до 49 дней (n5 = 16);
- нелейкодеплецированной цельной крови, заготовленной в CPDA-1 (n = 16);
- лейкодеплецированной эритроцитной взвеси в SAGM (n = 14).

Помимо значительных различий ($p < 0,05$) в гематокрите ($56,2 \pm 3,6$ против $37,9 \pm 3,9$ %), и в плазменной концентрации свободного гемоглобина ($93,1 \pm 37,8$ против $57,8 \pm 24,3$ г / дл), K + ($38,9 \pm 5,3$ против $31,5 \pm 4,3$ ммоль/л) и АТФ ($2,7 \pm 0,2$ против $1,6 \pm 0,4$ мкмоль / г гемоглобина), с более высоким уровнем обнаруженных в эритроцитной взвеси, не выявлено различий ($p > 0,05$) в гемолизе ($0,23 \pm 0,07$ % против $0,31 \pm 0,13$ %) и значении pH ($6,63 \pm 0,03$ против $6,62 \pm 0,02$) между эритроцитной взвесью и лейкодеплецированной цельной кровью в конце хранения. Отсутствие лейкодеплеции проявляется в значительно ($p < 0,05$) более высоких темпах гемолиза ($0,44 \pm 0,21$ %), свободного гемоглобина ($89,6 \pm 43,5$ г/дл) и более низких значениях pH ($6,56 \pm 0,04$). В течение 42 дней хранения достаточное количество (% от исходного среднего значения) наблюдалось у стабильных (фактор XI, $97,5 \pm 15,0$) и лабильных (фактор V, $92,9 \pm 18,0$; фактор VIII, $69,2 \pm 17,1$) факторов свертывания и ингибиторов (антитромбин III $88,9 \pm 9,5$), без каких-либо признаков активированного свертывания.

Тем самым установлено, что качество лейкодеплецированной цельной крови сравнимо с качеством компонентов эритроцитов и плазмы в течение 42 дней хранения. Таким образом, лейкодеплецированная цельная кровь может стать ин-

тересным вариантом для использования в службе крови клиники, особенно для хирургических или травматологических пациентов [26].

Осложнения

В США в 2013 г. зафиксировано 38 летальных исходов посттрансфузионных осложнений. Две самые частые причины: связанное с трансфузией острое посттрансфузионное повреждение легких (TRALI-синдром) – 14 случаев (37 %) и связанная с трансфузией циркуляторная перегрузка – 13 случаев (34 %) [14]. Ключевой фактор развития циркуляторной перегрузки – не вид компонента, а состояние реципиента – это осложнение развивается у пожилых пациентов [21]. TRALI-синдром не зарегистрирован среди раненых здоровых людей, получавших трансфузии свежей цельной крови [27], но неиммунный TRALI-синдром может быть связан с длительно хранящимися компонентами крови [29].

Менеджмент крови пациента

Менеджмент крови пациента предназначен для потенциальных реципиентов крови и создает междисциплинарный и мультимодальный индивидуальный план устранения необходимости или сокращения аллогенных трансфузий. Менеджмент крови пациента объединяет многие отделения больницы в общем деле по уменьшению воздействия аллогенной крови и, соответственно, риска трансфузионных осложнений [1].

Менеджмент крови пациента поддержан ВОЗ и представляет собой важный компонент новой, пациентоцентрической парадигмы трансфузиологии [37].

Заключение

Действующая продуктоцентрическая парадигма трансфузиологии сопряжена с:

- эмпирическим уровнем доказательности;

- противоречивым влиянием на заболеваемость и летальность;
- большими расходами клиники;
- повреждением при хранении компонентов крови.

В этих условиях целесообразно оценить эффективность переливания цельной крови:

- свежей;
- регулярных доноров;
- лейкодеплецированной.

Новое в терапевтическом потенциале цельной крови – ее приоритетное значение в лечении пациентов с Эболой [17].

Список использованной литературы

1. Баранова Г.Н., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. От нормативов переливания крови на профильную койку – к менеджменту крови пациента //Трансфузиология. 2013. Т.14, №1. С. 47–57.
2. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии //Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2013. Т.8, №4. С.71–77.
3. Жибурт Е.Б. Правила переливания плазмы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2008. 240 с.
4. Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. Новое в доказательной трансфузиологии //Трансфузиология. 2012. Т.13, №2. С. 56–62.
5. Жибурт Е.Б., Ключева Е.А., Губанова М.Н., Караваев А.В., Шестаков Е.А. Негосударственные поставки компонентов крови для переливания // Трансфузиология. 2010. Т.11, №2. С. 23–27.
6. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. Руководство для врачей. М., РАЕН, 2013. 376 с.
7. Acheson A.G., Brookes M.J., Spahn D.R. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2012;256(2):235–244.
8. Alexander J.M., Sarode R., McIntire D.D. et al. Whole blood in the management of hypovolemia

due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(6):1320-6

9. *Aubron C., Nichol A., Cooper D.J., Bellomo R.* Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):2.

10. *Bhaskar B., Dulhunty J., Mullany D.V., Fraser J.F.* Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):460-467.

11. *Bonaventura J.* Clinical implications of the loss of vasoactive nitric oxide during red blood cell storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(49):19165-19166.

12. Defense Medical Readiness Training Institute (dmrti.army.mil) Fresh warm whole blood (FWB) – guideline. 2008.

13. *Farrugia A., Vamvakas E.* Toward a patient-based paradigm for blood transfusion. *J Blood Med.* 2014;5:5-13.

14. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2013/ <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm391574.htm> (по состоянию на 25.02.2015).

15. *Glance L.G., Dick A.W., Mukamel D.B. et al.* Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114(2):283-292.

16. *Godier A., Samata C.M., Susen S.* Management of massive bleeding in 2013: seven questions and answers // *Transfus Clin Biol.* 2013. Vol. 20, №2. P. 55-58.

17. *Gutfraind A., Meyers L.A.* Evaluating large-scale blood transfusion therapy for the current Ebola epidemic in Liberia. *J Infect Dis.* 2015. pii: jiv042. [Epub ahead of print].

18. *Lavee J., Martinowitz U., Mohr R. et al.* The effect of transfusion of fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. A scanning electron microscope study of platelet aggregation on extracellular matrix. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(2):204-212.

19. *Liu C., Liu X., Janes J. et al.* Mechanism of faster NO scavenging by older stored red blood cells. *Redox Biol.* 2014;2:211-9.

20. *Macher S., Sipurzynski-Budraß S., Roskopf K. et al.* Influence of multicomponent apheresis on donors' haematological and coagulation parameters, iron storage and platelet function. *Vox Sang.* 2012;103(3):194-200.

21. *Maitland K., Pamba A., Newton C.R., Levin M.* Response to volume resuscitation in children with severe malaria. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(4):426-431.

22. *Mehr C.R., Gupta R., von Recklinghausen F.M.* Balancing risk and benefit: maintenance of a thawed Group A plasma inventory for trauma patients requiring massive transfusion // *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74, №6. P. 1425-1431.

23. *Middelburg R.A., van de Watering L.M.G., Briët E, van der Bom J.G.* Storage time of red blood cells and mortality of transfusion recipients. *Transfus Med Rev.* 2013;27(1):36-43.

24. *Perkins J.G., Cap A.P., Spinella P.C. et al.* 31st Combat Support Hospital Research Group Comparison of platelet transfusion as fresh whole blood versus apheresis platelets for massively transfused combat trauma patients. *Transfusion.* 2011;51(2):242-252.

25. *Pettilä V., Westbrook A.J., Nichol A.D. et al.* Blood Observational Study Investigators for ANZICS Clinical Trials Group Age of red blood cells and mortality in the critically ill. *Crit Care.* 2011;15(2):R116.

26. *Picker S.M., Stürner S.S., Oustianskaja L., Gathof B.S.* Leucodepletion leads to component-like storage stability of whole blood--suggesting its homologous use? *Vox Sang.* 2004;87(3):173-81.

27. *Popovsky M.A., Audet A.M., Andrzejewski C.* Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology.* 1996;12(2):87-89.

28. *Repine T.B., Perkins J.G., Kauvar D.S., Blackburne L.* The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma.* 2006;60(Suppl 6):S59-S69.

29. *Silliman C.C., Boshkov L.K., Mehdizadehkashi Z. et al.* Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* 2003;101(2):454-462.

30. *Sloan S.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Assmann S.F., Delaney M., Triulzi D.* Current randomized clinical

trials of red cell storage duration and patient outcomes. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2927–2928.

31. Spinella P.C. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: US military and potential civilian applications. *Crit Care Med.* 2008;36(Suppl 7):S340–S345.

32. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W. et al. 31st Combat Support Hospital Research Working Group Risks associated with fresh whole blood and red blood cell transfusions in a combat support hospital. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2576–2581.

33. Strandenes G., Berséus O., Cap A.P. et al. Low titer group O whole blood in emergency situations //Shock. 2014 Feb 24. [Epub ahead of print].

34. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. The Sanguis Study Group. *Transfus Med.* 1994;4(4):251–268.

35. US Department of Health and Human Services. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. Washington, DC: DHHS, 2013: 87 p.

36. Wilkinson K.L., Brunskill S.J., Dorée C. et al. The clinical effects of red blood cell transfusions: an overview of the randomized controlled trials evidence base. *Transfus Med Rev.* 2011;25(2):145–155.

37. World Health Organization. Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management 14–15 March 2011, Dubai, United Arab Emirates. Geneva: World Health Organization; 2011.

38. Yang L., Stanworth S., Hopewell S. et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2012;52(8):1673–86.

¹ TRALI – аббревиатура от англ. Transfusion-Associated Acute Lung Injury.

² Утвержден и введен в действие Приказом Ростехрегулирования от 09.12.2009 № 628-ст.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Коагил-VII// <http://generiumzao.ru/specialist/koagil/instruction/> (по состоянию на 20.02.2015).

⁴ Simpson E., Lin Y., Stanworth S. et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD005011.

⁵ n – количество доз.