



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.1.006>



Хамитов Р.Г., Похабов Д.С., Тураева Р.Р., Шалыгин Л.Д., Кузьмин Н.С., Мадзаев С.Р.,
Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. ✉

Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Инактивация патогенов на конференции AABB-2024

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 09.10.2024

Принята: 13.01.2025

Контакты: ezhiburt@yandex.ru

Резюме

В статье обобщены материалы об инактивации патогенов в крови и ее лабильных компонентах, доложенные в октябре 2024 г. в Хьюстоне (США) на ежегодной конференции Американской ассоциации по развитию крови и биотерапии. Наряду с патогенредуцированными плазмой и тромбоцитами в клинику активно внедряется патогенредуцированный криопреципитат. Разрабатываются методы инактивации патогенов в цельной крови (акрифлавин) и эритроцитной взвеси (амусталин/глутатион).

Ключевые слова: трансфузиология, инфекции крови, бактерии, вирусы, инактивация патогенов, переливание крови

Khamitov R., Pokhabov D., Turaeva R., Shalygin L., Kuzmin N., Madzaev S., Shestakov E.,
Zhiburt E. ✉

National Medical and Surgical Center Named after N.I. Pirogov, Moscow

Pathogen Inactivation at the AABB-2024 Conference

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors made equal contributions to the preparation of the article.

Submitted: 09.10.2024

Accepted: 13.01.2025

Contacts: ezhiburt@yandex.ru

Abstract

The article summarizes the materials on the pathogen inactivation in the blood and its labile components, reported in October 2024 in Houston (USA) at the annual conference of the Association for the Advancement of Blood&Biotherapies. Along with pathogenreduced plasma and platelets, pathogenreduced cryoprecipitate is actively introduced into the clinic. Methods for pathogen inactivation in whole blood (acriflavine) and erythrocytes (amustalin/glutathione) are being developed.

Keywords: transfusiology, blood infections, bacteria, viruses, pathogen inactivation, blood transfusion

■ ВВЕДЕНИЕ

Инактивация патогенов в лабильных компонентах крови – надежный инструмент обеспечения инфекционной безопасности реципиентов гемотрансфузий [1–4].

В октябре 2024 г. в Хьюстоне (США) прошла ежегодная конференция AABB.

AABB (Ассоциация по развитию крови и биотерапии) – международная некоммерческая организация, представляющая интересы отдельных лиц и учреждений, которые работают в области трансфузионной медицины и биотерапии. Ассоциация была основана в Соединенных Штатах в 1947 г. как Американская ассоциация банков крови. В 2021 г. она изменила свое название на Ассоциацию по развитию крови и биотерапии, чтобы лучше отразить свою миссию и работу.

Традиционно среди довольно обширных материалов конференции можно выделить новую информацию об инактивации патогенов в крови и ее лабильных компонентах.

Цельная кровь

Разработано несколько технологий снижения уровня патогенов на основе ультрафиолетового (УФ) излучения и фотосенсибилизаторов для компонентов крови, но не для цельной крови. Акрифлавин (ACF) проявляет широкую антибактериальную, противовирусную и противопаразитарную активность, эффективно интеркалируя в ДНК. Специалисты Администрации по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) изучили, можно ли использовать широкую активность ACF для снижения уровня патогенов в цельной крови. Установлено, что ACF (100 мкМ), добавленный к цельной крови, инокулированной *E. coli* при комнатной температуре, вызывал 7,4 логарифм уменьшения количества бактерий через 24 часа, в то время как гемолиз составлял 0,3%. Цельная кровь, обработанная 100 мкМ ACF в течение 24 часов при 4 °C в газопроницаемых мешках для хранения, не имела существенных различий в количестве эритроцитов и тромбоцитов, гематокрите, гемоглобине и pH между контрольными образцами и образцами, обработанными ACF. При вязкоупругом тестировании не было существенных различий ни в одном из измеряемых параметров между контрольными образцами и образцами, обработанными 100 мкМ ACF. В отдельном предварительном эксперименте ACF (100 мкМ) обеспечивал 4,6 логарифмическое уменьшение количества вируса коровьей оспы, взвешенного в клеточной среде. Выводы: акрифлавин может инактивировать репрезентативные бактерии и вирус. Цельная кровь, обработанная ACF при комнатной температуре, сохраняла низкие уровни гемолиза, гематологические и вязкоупругие параметры, аналогичные контрольным, после 24 часов обработки. Эти результаты являются ранним доказательством принципа ACF как метода снижения патогенов для цельной крови. В настоящее время проводятся дополнительные исследования по снижению уровня вируса, а также исследования функции плазмы и тромбоцитов после обработки ACF [5].

Эритроциты

В исследовании инактивации патогенов в эритроцитах (The Red Cell Pathogen Inactivation, ReCePI) использовали острое повреждение почек (ОПП) в качестве индикатора оксигенации тканей для оценки эритроцитов, патогенредуцированных (ПЭ) методом амусталин/глутатион. Это двойное слепое исследование фазы III рандомизировало пациентов с операциями на сердце или грудной аорте с высоким риском



переливания эритроцитов для получения ПЭ (тест) или обычных (контроль) эритроцитов во время операции и в течение 7 дней после нее. Первичной конечной точкой было ОПП в течение 48 часов после операции. Нежелательные явления и антитела к эритроцитам, возникающие при лечении, оценивались в течение 28 и 75 дней соответственно. 581 пациент был рандомизирован, и 321 (55%) из них были перелиты ПЭ. ОПП в течение 48 часов после операции коррелировало со смертью или необходимостью заместительной почечной терапии к 30-му дню после операции. Был сделан вывод о том, что ПЭ соответствовали заранее определенным критериям не меньшей эффективности в отношении ОПП по сравнению с обычными эритроцитами, с аналогичным профилем нежелательных явлений. Антитела, возникающие во время лечения со специфичностью к ПЭ, были редкими и не имели клинической значимости [6].

Аллоиммунизация к антигенам лейкоцитов человека (HLA) является известным побочным эффектом переливания крови, который может осложнить последующее переливание тромбоцитов или трансплантацию органов. Риск у реципиентов эритроцитов ПЭ с амусталином/глутатионом (GSH) не сообщался. В клиническом исследовании фазы III ReCePI пациентам со сложной хирургией сердца или грудной аорты переливали ПЭ по сравнению с контрольными эритроцитами с пониженным содержанием лейкоцитов во время операции и в течение 7 дней после нее. Образцы собирали до переливания и на 28-й день, после чего тестировали на антитела HLA. Исследование включало 114 участников (51% женщин) в группе ПЭ и 113 (53% женщин) в контрольной группе. Не получено данных о том, что ПЭ влияли на скорость образования антител HLA класса I или II. Женщины-реципиенты имели более высокий риск развития новых высокоуровневых антител HLA классов I и II. Среднее количество переливаний эритроцитов (5,5 против 3,6 дозы, $p=0,016$) и одновременных переливаний тромбоцитов (1,8 против 1,1 дозы, $p=0,037$) было больше у тех, у кого развились новые высокоуровневые антитела HLA класса II. Интенсивность переливания не коррелировала с риском аллоиммунизации HLA класса I, а интенсивность воздействия переливания плазмы не влияла на риск аллоиммунизации HLA класса I или II. Выводы: получение доз ПЭ не влияло на риск аллоиммунизации HLA. Женский пол был фактором риска развития новых антител высокого уровня HLA класса I и II. Риск появления новых антител высокого уровня HLA класса II коррелировал с количеством перелитых доз тромбоцитов и эритроцитов, но не с переливаниями плазмы, возможно, из-за более высоких уровней лейкоцитов-пассажира в двух клеточных продуктах, несмотря на лейкодеплецию [7].

В исследовании ReCePI оценивалась частота и клиническая значимость антител, возникающих в ходе лечения и специфичных для ПЭ. Реципиенты проходили скрининг с использованием непрямого антиглобулинового теста (НАГТ) на антитела, специфичные для ПЭ, на исходном уровне, когда проводился рутинный тест НАГТ, а также через 28 и 75 дней после операции. 159 испытуемых и 162 контрольных пациента получили 456 испытуемых и 524 контрольных исследуемых эритроцита. У 4 испытуемых и 4 контрольных пациентов выработались аллоантитела к эритроцитам. У 5 испытуемых (3,1%) и у 0 контрольных пациентов ($p=0,015$) выработались специфические антитела к ПЭ, впервые обнаруженные на 26–80-й день после операции и получения 1–3 исследуемых доз. Титры антител были низкими (титр ≤ 8) и снижались с течением времени. Тест выявления клинически значимых антител был либо нереактивным (3/5), либо неопределенным (2/5), а прямой антиглобулиновый тест

был отрицательным у 4 из 5 пациентов. Из 4 протестированных антител 3 могли быть ингибированы свободным акридином (компонентом S-303), а одно – нет, что предполагает 2 специфичности эпитопа. Протокол требовал клиническую остановку, если у одного пациента проявлялись признаки гемолиза; ничего не наблюдалось, и исследование продолжалось. Проточная цитометрия образцов эритроцитов, замороженных во время исследований, выявила циркулирующие акридин-положительные ПЭ на уровнях, соответствующих ожидаемым уровням после переливания с учетом дозы эритроцитов, кровопотери, выживаемости эритроцитов и восстановления гемопоеза после операции. Плотность поверхности акридина на перелитых ПЭ *in vivo* была существенно ниже (200–300 молекул акридина на клетку), чем на ПЭ до переливания (8500 акридина на клетку), что предполагает потерю акридина в присутствии антител. Выводы: специфические антитела к ПЭ наблюдались у 3,1% испытуемых. Не было никаких доказательств гемолиза или свойств *in vitro*, указывающих на клиническую значимость этих антител. Циркулирующие ПЭ могли быть подсчитаны методом проточной цитометрии с выявлением потери экспрессии акридина на поверхности эритроцитов, что является потенциальным механизмом избегания разрушения [8].

Тромбоциты

Условия хранения концентратов тромбоцитов (20–24 °C при постоянном перемешивании) несут повышенный риск роста бактерий до клинически значимых уровней в случае заражения. Частота септических трансфузионных реакций во всем мире часто недооценивается и составляет около 1:10 000. Редукция патогенов эффективно инактивирует бактерии. Однако большинство экспериментов проводилось с оценкой роста бактерий до и после обработки. Оценили бактериальную безопасность с видами бактерий, имеющими отношение к переливанию, после инактивации патогенов, до конца срока годности (5 дней) и максимального срока годности в соответствии со спецификациями продукта (7 дней) с использованием 2 различных технологий обнаружения бактерий, минимизирующих риск ложноотрицательных результатов. Концентраты тромбоцитов одного донора в 100% плазме были приготовлены из индивидуальных 450 мл цельной крови в течение 8 часов после заготовки. Из 5 ABO-идентичных доз цельной крови готовили лечебную дозу концентрата тромбоцитов, содержащую $\geq 3 \times 10^{11}$ тромбоцитов. Тромбоциты были инокулированы бактериальной нагрузкой 5×10^4 /мл с различными видами бактерий. Тромбоциты инкубировали в течение 3 часов при 20–24 °C и постоянном перемешивании с последующей обработкой амотосаленом/УФА (INTERCEPT Blood System, Cerus Corporation) и инкубировали до седьмого дня. Образцы анализировали на бактериальный рост с помощью 2 автоматизированных систем обнаружения бактерий: BacT/Alert (Biomérieux) и eBDS (Haemonetics). Результаты/выводы: средний объем дозы тромбоцитов до обработки ($n=8$) составил $289,1 \pm 33,4$ мл, средний объем после обработки – $272,2 \pm 34$ мл (5,8% потерь при обработке). Среднее количество тромбоцитов в дозе до обработки составило $3,5 \times 10^{11} \pm 0,5$, количество тромбоцитов после обработки составило $3,1 \times 10^{11} \pm 0,4$ (11,4% потерь при обработке). 4 дозы были инокулированы *S. aureus*, 2 – *E. coli* и 2 – *P. aeruginosa*. Все дозы были отрицательными до инокуляции с использованием обеих систем обнаружения бактерий, положительными до инактивации патогенов и отрицательными непосредственно после инактивации патогенов, а также на 5-й и 7-й день хранения [9].



Bacillus mobilis (BM), *Acinetobacter seifertii* (AS), *Staphylococcus saprophyticus* (SS) и *Leclercia adecarboxylata* (LA) были выделены из обработанной INTERCEPT дозы аферезных тромбоцитов в случае гемотрансмиссивной инфекции в Огайо, США. Как сообщалось ранее, протечка была обнаружена вблизи порта дозы тромбоцитов, что предполагает загрязнение из окружающей среды после инактивации патогенов (Gammon et al., 2022). Предыдущие данные показывают, что AS, LA и SS инактивируются амотосаленом и УФА-светом. Инактивация патогенов ранее не оценивалась для BM. Дизайн исследования/методы: для измерения эффективности инактивации патогенов 3,4 мл вегетативной культуры только BM или смеси BM, AS, SS и LA в соотношении 1:1:1:1 (по объему) были инокулированы в дозу аферезных тромбоцитов (35% плазмы / 65% добавочного раствора для тромбоцитов) и обработаны с использованием амотосалена и УФА. Бактериальный титр определяли до и после обработки, а также на 5-й и 7-й дни после заготовки.

Амотосален и УФА инактивировали $3,6 \pm 0,1$ log КОЕ/мл BM отдельно и $7,0 \pm 0,0$ log КОЕ/мл смеси BM, AS, SS и LA (расчетный входной титр $3,0 \pm 0,0$, $7,5 \pm 0,0$, $7,4 \pm 0,1$ и $6,5 \pm 0,1$ log КОЕ/мл BM, AS, SS и LA соответственно). После обработки на 5-й и 7-й день после заготовки в обоих случаях бактерий не наблюдалось. Выводы: амотосален и УФА инактивируют BM отдельно и в сочетании с AS, SS и LA в тромбоцитарных компонентах, достигая стерильности в течение 7-дневного периода хранения [10].

Текущий коммерческий осветитель (INT100) использует флуоресцентные лампы для доставки контролируемой дозы света УФА. В последние годы Cerus разработал новый светодиодный осветитель (INT200) в качестве запланированной замены для INT100. Предполагаемое использование осветителя не изменилось. Сравнили производительность осветителя INT200 с осветителем INT100 посредством оценки уровней инактивации патогенов. Эффективность инактивации была протестирована и сравнена для широкого спектра патогенов в концентрате тромбоцитов. Выводы: эквивалентные уровни инактивации (разница $\leq 0,5$ log) могут быть достигнуты для всех патогенов в ПК при дозах УФА, протестированных для INT200 [11].

Обеспечение совместимости между группами крови донора и реципиента для переливания тромбоцитов остается первостепенным моментом для предотвращения побочных реакций, включая гемолитические реакции переливания. Количественная оценка титров изоагглютининов АВО имеет решающее значение для оценки совместимости тромбоцитарных продуктов с кровью реципиента, особенно у детей. Оценили титры изоагглютининов АВО, как классов IgM, так и классов IgG, в донациях тромбоцитов с использованием твердофазной технологии путем сравнения титров между образцами доноров и образцами конечного продукта тромбоцитов после адсорбционного устройства (CAD), применяемого для инактивации патогенов. Было проанализировано 60 донаций тромбоцитов, включая 30 доноров группы О, 15 – группы А и 15 – группы В, при этом каждая донация предоставляла 2 образца: образцы доноров, собранные (в пробирках с ЭДТА) во время афереза, и образцы конечного продукта тромбоцитов после CAD, собранные после изготовления. Образцы были протестированы на наличие анти-А и/или анти-В для классов изоагглютининов IgM и IgG. Выявлены заметные различия в распределении титров изоагглютинина между образцами доноров и пост-CAD. Эти различия в титрах предполагают, что производственный процесс, включая использование CAD, снижает уровни изоагглютинина в продуктах тромбоцитов. Данные результаты имеют значение для практики

переливания, особенно для пациентов детского возраста, подразумевая, что патогенредуцированные тромбоциты с меньшей вероятностью вызывают нежелательные явления, связанные с переливанием иногруппных тромбоцитов [12], что подтверждается многолетней практикой Пироговского центра [13, 14].

Технологии уменьшения количества патогенов служат дополнительным барьером для повышения безопасности крови. Однако они также способствуют повреждению тромбоцитов. В Колумбии определяли индивидуальный вклад излучения УФВ и рибофлавина в повреждение тромбоцитов, а также анализировали, приводит ли их комбинированное использование к потенцированию или ослаблению. Было проведено четырехкомпонентное экспериментальное исследование с использованием 10 процедур тромбоцитафереза (Trima Accel, Terumo BCT). В течение первых 4 часов после донации тромбоциты из каждой процедуры были разделены на 4 аликвоты по 150 мл и распределены по группам: физиологический раствор (S), физиологический раствор + УФВ (SUV), рибофлавин (R) и рибофлавин + УФВ (RUV) (Mirasol, Terumo BCT). Образцы отбирали асептически до и сразу после каждой обработки и на 3-й, 5-й, 7-й и 9-й дни хранения при 25 °C и постоянном перемешивании для определения количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцитов (MPV) (BS30, Mindray), pH, агрегометрии с АДФ 20 мкМ, адреналином 300 мкМ, коллагеном 10 мкг/мл, ристоцетином 0,75 мг/мл, TRAP-6 20 мкМ и реакции гипотонического шока (HSR) через 4 минуты (AggRAM, Helena). Культуры для аэробных и анаэробных бактерий были получены через 24 часа после каждой обработки. Результаты/выводы: снижение pH наблюдалось в группах, получавших обработку R и RUV по сравнению с физиологическим раствором. Реакция агрегации (площадь под кривой, AUC) на АДФ и адреналин увеличилась после обработки SUV по сравнению с S, после чего она снизилась во всех группах и была ниже на третий день в RUV по сравнению с R. Реакции на ристоцетин, TRAP-6 и восстановление после гипотонического шока были ниже при обработке UVB и R, чем с физиологическим раствором, и эффект был даже выше в случае RUV. Вихревое движение было уменьшено, а агрегаты были увеличены в группе RUV по сравнению с физиологическим раствором. Не было никаких различий в MPV или реакции на коллаген. Все культуры были отрицательными после 10 дней инкубации. Выводы: как УФВ-свет, так и добавление рибофлавина способствуют повреждениям тромбоцитов при хранении. В этой модели агрегометрия с ристоцетином, TRAP-6 и восстановление после осмотического шока были наиболее чувствительными индикаторами повреждения тромбоцитов. Они показали синергический пагубный эффект комбинированной обработки рибофлавином и УФВ. Важно сопоставить эти маркеры с выживаемостью и эффективностью после переливания [15].

Система THERAFLEX UV-Platelets (Macopharma), новая технология ПИ для концентратов тромбоцитов (КТ), работает без фотоактивных агентов при УФ-освещении КТ. Эта технология инактивации патогенов основана на повреждении нуклеиновых кислот, вызванном УФС. Согласно литературе, поглощение УФС-света производит 2 преобладающих типа повреждения ДНК: димеры циклобутанпиримидина (CPD) и фотопродукты пиримидина(6-4)пиримидона (6-4PP). Целью настоящего исследования было определение количества фотопродуктов, индуцированных УФС, в ДНК *Escherichia coli*, введенных путем обработки бактериально загрязненных КТ инактивацией патогенов с использованием системы УФС THERAFLEX UV-Platelets. Дизайн/методы исследования: КТ, восстановленные из 4 лейкотромбоцитарных слоев (ЛТС)



(35% плазмы в добавочном растворе SSP+ (Macopharma)), были инокулированы *E. coli* (PEI-B-P-19) до конечной концентрации приблизительно 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. КТ ($n=3,350$ мл) были обработаны УФС на устройстве УФ-освещения MacoTronic (Macopharma) с увеличивающимися дозами до достижения полной дозы УФС процедуры THERAFLEX-UV Platelets. Образцы были взяты для определения концентрации бактерий путем посева на агаровые пластины и для оценки количества фотопродуктов с помощью ИФА (OxiSelect UV-induced DNA Damage ELISA Kit, CellBioLabs). Результаты/выводы: *E. coli* была инактивирована обработкой УФС до предела обнаружения, что привело к фактору снижения $\geq 6,1$ логарифмических шагов. Повреждение ДНК *E. coli*, вызванное УФС, контролировалось путем количественной оценки фотопродуктов CPD и 6-4PP. Количество CPD и 6-4PP увеличивалось в зависимости от дозы до конечной концентрации CPD $32,9 \pm 7,4$ нг/мкг ДНК и концентрации 6-4PP $8,2 \pm 2,7$ нг/мкг ДНК при 100% дозе УФС соответственно. Результаты данного исследования показывают, что механизм действия системы THERAFLEX UV-Platelets основан на дозозависимых, опосредованных УФС изменениях в нуклеиновых кислотах, включая фотопродукты CPD и 6-4PP [16].

Плазма

Система INTERCEPT® Blood System для плазмы использует амотосален и УФ-излучение для инактивации широкого спектра патогенов в плазме и доступна как в Европе, так и в США. Комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по биологической стандартизации (ECBS) совместно с Институтом Пауля Эрлиха (PEI) одобрил расширенную панель референтных штаммов бактерий, имеющих отношение к переливанию тромбоцитов, для оценки методов повышения микробной безопасности компонентов крови (Spindler-Raffel et al., 2017). Пулировали донорскую плазму для получения отдельных доз объемом 650 мл. Для каждого штамма PEI бактерий, имеющих отношение к переливанию, включая *S. aureus*, *P. fluorescens*, *E. cloacae*, *B. thuringiensis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *S. marcescens*, создали контаминированную дозу плазмы так, чтобы каждая реплика состояла из одной дозы, в которую был добавлен один штамм PEI. Затем зараженные дозы плазмы обрабатывались амотосаленом и УФ-излучением. Образцы отбирались до и после обработки УФ-излучением (5 мл и 50 мл соответственно) и анализировались на бактериальный титр путем посева на соответствующие среды (100 мкл – 10 мл/пластина). Результаты/выводы: обработка зараженных доз плазмы амотосаленом и УФ-излучением привела к надежной инактивации бактерий. Данные демонстрируют надежную инактивацию стандартизированных ВОЗ референтных штаммов бактерий, имеющих отношение к переливанию тромбоцитов [17].

Криопреципитат

Фибриногеновый комплекс (IFC) (Cerus Corp. Concord, CA) имеет срок годности в размороженном виде 5 дней, в то время как традиционный криопреципитат имеет срок годности в размороженном виде 6 часов. Технология инактивации патогенов обеспечивает этот более длительный срок годности. Благодаря этому IFC может способствовать большей гибкости при размораживании, возврате и повторной выдаче продуктов и требует меньших общих трудозатрат по сравнению с криопреципитатом. Стандартная практика коллег заключается в размораживании криопреципитата

по предварительному телефонному звонку. Однако если в банке крови всегда поддерживался постоянный набор из 4 размороженных IFC, то предварительные телефонные звонки не требовались. Повторный выпуск IFC позволил избежать 140 новых циклов оттаивания, тогда как криопреципитат можно было перевыпустить только 34 раза. Таким образом, учитывая оценку 10 минут технического времени для полного цикла оттаивания, IFC сэкономил 848 минут за 6 месяцев использования по сравнению с криопреципитатом. Аналогичным образом IFC устраняет необходимость вызова бригад у постели пациента для подтверждения его готовности перед размораживанием. Это экономит дополнительно 1476 минут (5 минут на вызов) за 6 месяцев. Наконец, поскольку меньше продуктов теряется, в течение 6 месяцев удалось избежать дополнительной 131 минуты ввода данных о размещении продукта в информационную систему (2 минуты на транзакцию). В общей сложности и в годовом исчислении за год переход на IFC освободил бы около 82 часов технического времени, что составляет 4% от рабочего времени одного технолога и 4428 долларов США в зарплате [18].

Возможность восполнения фибриногена во время кровотечения часто поддерживается более чем на 45 минут, поскольку криопреципитат хранится в замороженном виде из-за короткого срока годности после размораживания. Патогенредуцированный восстановленный криопреципитированный фибриногеновый комплекс Intercept Fibrinogen Complex (IFC) может храниться в размороженном виде при комнатной температуре до 5 дней и, таким образом, немедленно доступен для пациентов с кровотечением. TOP-CLOT – одноцентровое проспективное кластерное рандомизированное клиническое исследование – сравнивало IFC с криопреципитатом у пациентов с кровотечением после кардиохирургии с гипофибриногемией с гипотезой о том, что более ранняя доступность IFC может привести к более раннему гемостазу и сокращению переливаний в целом. Пациенты с кровотечением после операции на сердце включались в исследование, если какой-либо компонент переливался интраоперационно при приобретенной гипофибриногемии (показание FIBTEM A10 ≤ 10 мм). Первичным результатом было общее количество аллогенных продуктов крови (эритроцитов, плазмы и тромбоцитов), перелитых в течение 30 дней после операции. Результаты/выводы: в исследовании приняли участие 173 пациента – 86 в группе IFC и 87 в группе криопреципитата. Медиана FIBTEM A10 до первой трансфузии криопреципитата составляла 7 мм, и у всех пациентов было кровотечение. Существенных различий в исходных характеристиках пациентов между группами не было. Не было никаких существенных различий в первичном результате или демографических данных пациентов и в любом из вторичных клинических результатов. Время от заказа до выдачи и от заказа до начала переливания было на 19 и 11 минут короче ($p < 0,001$) соответственно при использовании IFC. Уровни фибриногена, измеренные сразу после операции, не показали никакой разницы, что указывает на то, что оба варианта работали одинаково с точки зрения замещения фибриногена. Неблагоприятные события, связанные с переливанием, не различались между продуктами. Выводы: это первое испытание IFC на людях, которое демонстрирует его безопасность для лечения острого кровотечения при кардиохирургии с более ранней доступностью IFC в операционной. Крио и IFC показали схожие уровни фибриногена после переливания и утилизацию компонентов крови. Предварительный заказ криопреципитата до активного кровотечения наблюдался в обеих группах,



и, таким образом, IFC не переливали раньше во время операции. Это мешало исследователям проверить исходную гипотезу. Наличие IFC у постели пациента, а не в банке крови, может продемонстрировать дополнительные преимущества в снижении переливания крови [19].

Университет Сан-Франциско (UCSF Health) управляет 3 банками крови, по одному в каждом из своих медицинских центров: Parnassus Heights, Mission Bay и Mount Zion. В совокупности эти банки ежегодно переливают более 60 000 продуктов крови, включая 2300 пулов криопреципитата. Распределение заказов на криопреципитат составляет 91% в Parnassus Heights, 9% в Mission Bay и менее 1% в Mount Zion. UCSF Health регулярно внедряет процессы и продукты, которые улучшают управление кровью, эффективность, доступ, сокращают отходы и повышают безопасность пациентов. UCSF Health может хранить эритроциты, плазму и тромбоциты, готовые к немедленному использованию, но криопреципитат необходимо хранить в замороженном виде из-за его короткого срока годности после размораживания, составляющего 4–6 часов, отчасти из-за риска инфекций, передаваемых при переливании. Чтобы решить проблему длительного времени выполнения заказа и большого количества отходов криопреципитата, UCSF Health внедрила комплекс патогенредуцированного криопреципитированного фибриногена (IFC), который можно хранить в размороженном виде при комнатной температуре до 5 дней для лечения и контроля кровотечения, связанного с дефицитом фибриногена. UCSF Health внедрила IFC в октябре 2022 г. К июлю 2023 г. 99% заказов на криопреципитат были выполнены с использованием IFC. На основании исторических данных о переливании крови UCSF Health инициировала постоянное поддержание 2 доз предварительно размороженного IFC в своем кампусе Parnassus Heights, начиная с октября 2023 г., и увеличила их до 4 в марте 2024 г. Представленные здесь данные о времени выполнения заказа (turnover time, TAT) отражают все заказы по всей системе здравоохранения UCSF. Дизайн/методы исследования: с октября 2022 г. по март 2024 г. было перелито 2844 дозы IFC. Ретроспективный анализ TAT для криопреципитата по сравнению с IFC был выполнен для заказов до внедрения IFC (январь – октябрь 2022 г.) и после внедрения IFC (июль 2023 г. – март 2024 г.). Выбросы, включая все заказы, выдача которых заняла более 60 минут, считались несрочными заказами. Результаты/выводы: в период с января по октябрь 2022 г. было обработано 909 заказов на криопреципитат. В течение этого периода 6% заказов имели TAT 0–19 минут, а 49% имели TAT 20–39 минут. После внедрения IFC в период с июля 2023 г. по март 2024 г. было обработано 1638 заказов IFC. Из них 53% заказов IFC имели TAT 0–19 минут, 41% — 0–4 минут, а 22% имели TAT 20–39 минут. До внедрения IFC криопреципитат имел самый высокий уровень потерь компонентов крови — 15% по всей системе. После внедрения IFC потери были практически устранены (<1%). Выводы: внедрение IFC значительно сократило TAT и ускорило доставку критического источника фибриногена для пациентов с кровотечением. Кроме того, IFC значительно сократил потери и повысил производительность, эффективность и управление кровью [20].

Трансфузия Intercept Fibrinogen Complex (IFC) предназначена для уменьшения потерь продукта по сравнению с 5-пулом обычного криопреципитата из-за 5-дневного, а не 6-часового срока годности при комнатной температуре. Расходы на потери могут быть значительно уменьшены при использовании IFC. В этом исследовании сравнивались затраты на приобретение перелитых и списанных продуктов в течение

годового клинического испытания, когда банк крови ежемесячно рандомизировался для использования либо криопреципитата, либо IFC20 (IFC с 2,2 г фибриногена) в крупном четвертичном медицинском центре (115 000 типирований и скринингов, 25 000 эритроцитов, 10 000 тромбоцитов, 4000 плазмы и 1200 криопреципитатов, перелитых в год). Дизайн/методы исследования: общее количество перелитых и спитых продуктов, включая причины потерь, для 482 взрослых пациентов, которым перелили криопреципитат или IFC с 1 апреля 2023 г. по 31 марта 2024 г. Потери были классифицированы как связанные с клиническим испытанием, потери, возмещаемые поставщиком (например, поломка при размораживании или неудачный визуальный осмотр) и клинические потери (т. е. истек срок годности). Анализировались только клинические потери. Результаты/выводы: в течение 6 месяцев 671 пул из 5 единиц криопреципитата (ежегодно 1342 пула) были перелиты 238 пациентам, а в течение 6 месяцев 586 доз IFC из 6 единиц криопреципитата (ежегодно 1172 пула) были перелиты 244 пациентам. 139 доз криопреципитата (17% от общего числа размороженных доз) были отнесены к клиническим потерям. Было на 12,7% меньше доз IFC, перелитых немного большему количеству пациентов (244 против 238) в периоды исследования, что указывает на уменьшение количества доз, вводимых пациентам, получавшим IFC (2,4 против 2,8). Только 8 доз IFC (1% от общего количества размороженных доз) были отнесены к клиническим потерям. Выводы: в период исследования IFC клинические потери сократились на 94%. Следует учитывать и другие преимущества IFC, в том числе: сокращение времени выполнения срочных заказов, повышенное чувство безопасности с легкодоступным криопреципитатом, снижение инфекционного риска из-за инактивации патогенов и более стандартизированное содержание фибриногена [21].

Титры регулярных ABO-антител в IFC FC20 ниже, чем в пулированном криопреципитате. Вероятно, это связано с различиями в медианном объеме между FC20, 187 мл, и пулом криопреципитата, 121 мл; разницей в размере пула донорских единиц (6 против 5); возможным влиянии процесса инактивации патогенов. Таким образом, иногруппное переливание IFC не представляет более высокого риска обратного гемолиза по сравнению с текущим стандартом лечения [22].

При опросе анестезиологи и сотрудники службы переливания крови предпочли IFC, а не криопреципитат, и считали, что использование IFC было связано с меньшими потерями из-за истечения срока годности продукта. Наличие предварительно размороженного IFC в службе переливания крови привело к повышению чувства клинической безопасности в операционной. Аналогичным образом сотрудники службы переливания крови испытывали меньший стресс при выполнении заказов на IFC и считали, что использование IFC сэкономило время и он быстрее прибывал к пациентам по сравнению с криопреципитатом [23].

В период исследования в перинатальном центре списание криопреципитата составило 13,0%, а IFC – 3,0%. Общая цена потерянных доз составила 24 096 долларов США (криопреципитат – 19 096 долларов США; IFC – 5 000 долларов США) [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты конференции AABB, новые достижения и опыт трансфузиологов подробнее можно обсудить на традиционной конференции Российской ассоциации трансфузиологов 28–30 мая 2025 г. в Сочи [25].



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pokhabov D.S., Shestakov E.A., Shalygin L.D., Zhiburt E.B. 20 years of blood service at the Pirogov Center. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2023;18(2):15–20. doi.org/10.25881/20728255_2023_18_2_15
2. Zhiburt E.B., Khamitov R.G., Shalygin L.D. Inactivation of pathogens in pediatric transfusiology. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2022;2:33–40. doi.org/10.25555/THR.2022.2.1017
3. Zhiburt E.B., Khamitov R.G., Pokhabov D.S., et al. New in transfusiology (at the congress of the International Society of Blood Transfusion in Cape Town). *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2023;9(4):427–434. doi.org/10.34883/PI.2023.9.4.007
4. Pokhabov D.S., Shestakov E.A., Romanenkova A.S., et al. "Forgotten" technologies for the prevention of hemotransmissible infections. *Transfusiology*. 2024;25(2):96–101.
5. Feyissa Q., Xu F., He Y., et al. Pathogen Reduction of Whole Blood with Acriflavine. *Transfusion*. 2024;64:144A.
6. Sekela M., Snyder E., Welsby I., et al. Acute Kidney Injury to Evaluate Amustaline/Glutathione Pathogen Reduced Red Cells in Cardiac Surgery: Outcomes of the ReCePI Phase III Clinical Trial. *Transfusion*. 2024;64:9A.
7. Norris P., Stone M., Di Germanio C., et al. HLA Alloimmunization in ReCePI, a Phase III Study of Amustaline/Glutathione Pathogen Reduced RBCs. *Transfusion*. 2024;64:49A.
8. Panigrahi A., Pearl R., Pelletier J., et al. Treatment-Emergent Antibodies to Amustaline/Glutathione Pathogen-Reduced Red Blood Cells in the ReCePI Phase III Clinical Trial. *Transfusion*. 2024;64:51A–52A.
9. El Gendy R., Al Hawsawi A., Al Hawsawi K., et al. Evaluation of Pathogen Reduction Efficacy in Platelet Concentrates Until End of Shelf-Life with Two Different Automated Bacterial Detection Systems. *Transfusion*. 2024;64:110A–111A.
10. Krath M., Nahata P., McCormack M., et al. Amotosalen/UVA Treatment of Human Apheresis Platelets Contaminated with *Bacillus mobilis*, *Acinetobacter seifertii*, *Staphylococcus saprophyticus*, and *Leclercia adecarboxylata*. *Transfusion*. 2024;64:260A–261A.
11. Singh G., Batin L., Goldbeck K., et al. Development of a Next Generation Illuminator for Photochemical Inactivation of a Broad Spectrum of Pathogens in Platelet Concentrates. *Transfusion*. 2024;64:277A.
12. Yeghiazaryan M., Singer J., Nazaryan V., et al. Pathogen Reduction Reduces ABO Isoagglutinin Titers in Apheresis Platelets. *Transfusion*. 2024;64:182A.
13. Tankaeva H.S., Shestakov E.A., Melnichenko V.Ya., Zhiburt E.B. Is the hemostatic activity of group O platelets decreased? *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2020;3:75–78. doi.org/10.25555/THR.2020.3.0932
14. Pokhabov D.S., Shestakov E.A., Fedjuk O.V., Zhiburt E.B. Hemoglobin concentration and transfusion of autogroup platelets. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2024;1:30–36. doi: 10.25555/THR.2024.1.1084
15. Ortiz T., Rodriguez A., Urbina A., et al. Both UVB Light and Riboflavin Contribute to Platelet Processing and Storage Lesions. *Transfusion*. 2024;64:137A–138A.
16. Beermann S., Pohler P., Handke W., et al. Quantification of UVC-induced DNA Damages in *Escherichia coli* by UVC Treatment of Platelet Concentrates. *Transfusion*. 2024;64:240A–241A.
17. Nahata P., McCormack M., Johnson A., et al. Amotosalen/UVA Treatment of Plasma Components to Inactivate WHO Reference Bacterial Strains Using the INTERCEPT Blood System. *Transfusion*. 2024;64:261A.
18. Chen D., Cushing M., Jimenez A., et al. Utilizing Sankey Diagrams to Quantify Laboratory Efficiency of INTERCEPT Fibrinogen Complex vs Traditional Cryoprecipitate. *Transfusion*. 2024;64:68A.
19. Cushing M., Cohen T., Rand S., et al. Phase IV Trial of Pathogen-reduced Cryoprecipitate vs. Cryoprecipitated AHF to Lower Operative Transfusions (TOP-CLOT) in Cardiac Surgery. *Transfusion*. 2024;64:49A–51A.
20. Akin J., Alvarado A., Thorsen R. Accelerating Treatment Delivery and Reducing Waste with Implementation of Pathogen Reduced Cryoprecipitated Fibrinogen Complex. *Transfusion*. 2024;64:259A–260A.
21. Cushing M., Parra P., Cohen T., et al. Wastage and Cost Analysis for Intercept Fibrinogen Complex. *Transfusion*. 2024;64:333A–334A.
22. Desai P., Zahid B., Chen D., et al. Comparative Analysis of ABO Titers and Reverse Hemolysis Risk in Cryoprecipitate-AHF and Pathogen Reduced Cryoprecipitate Fibrinogen Complex. *Transfusion*. 2024;64:272A–273A.
23. DeSimone R., Desai P., Brown J., et al. An Analysis of Anesthesiologist and Transfusion Service Staff Preferences Between Pathogen Reduced Cryoprecipitated Fibrinogen Complex and Conventional Cryoprecipitated AHF. *Transfusion*. 2024;64:261A–262A.
24. Huffman G., Wilken N., Loh J., et al. Analysis of Wastage, Savings, and Maternal and Pediatric Outcomes for Pooled Pathogen Reduced Cryoprecipitate versus Conventional Cryoprecipitate. *Transfusion*. 2024;64:211A–212A.
25. Zhiburt E.B., Khamitov R.G., Pokhabov D.S., et al. 36th Conference "New in Transfusiology: Regulatory Documents and Technologies": What is Changing? *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2024;10(2):248–254. doi.org/10.34883/PI.2024.10.2.006