

СУХАЯ ПЛАЗМА: ВПЕРЕД В ПРОШЛОЕ

Галстян Г.М.^{1*}, Берковский А.Л.², Высочин И.В.³, Саркисов А.И.⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² НПО «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией», 125212, г. Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», 141009, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация

⁴ ООО «Научно-производственное предприятие Биотех-М», 123181, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Сухая плазма применяется уже более 80 лет. За это время отношение к ней менялось — от широкого признания во время Второй мировой войны до полного запрета в послевоенном периоде и возобновления производства в последние годы.

Цель: анализ данных литературы о производстве, безопасности, качестве, хранении и клинической эффективности сухой плазмы.

Основные сведения. Приводится историческая справка применения сухой плазмы, анализируется состав сухой плазмы в зависимости от метода производства, регидратации, длительности хранения и редукции патогенов. Приводятся сведения о клиническом применении и эффективности сухой плазмы, в том числе концентрированной сухой плазмы.

Ключевые слова: сухая плазма, лиофилизированная плазма, спрей-высушенная плазма, факторы свертывания, регидратация, концентрированная плазма

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Саркисов А.И. является сотрудником компании, производящей медицинские изделия для получения лиофилизированной плазмы, остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Галстян Г.М., Берковский А.Л., Высочин И.В., Саркисов А.И. Сухая плазма: вперед в прошлое. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):62–84. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-62-84>

DRIED PLASMA: AHEAD TO THE PAST

Galstyan G.M.^{1*}, Berkovskiy A.L.², Vysochin I.V.³, Sarkisov A.I.⁴

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² SPD Renam, Society for Persons with Hemophilia, 125212, Moscow, Russian Federation

³ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, 141009, Moscow region, Mytishchi, Russian Federation

⁴ Biotech-M Co. Ltd., 123181, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Dried plasma has been used for more than 80 years. During this time the attitude to it has changed — from wide acceptance during the Second World War, to a complete ban in the post-war period and the resumption of production in recent years.

Aim: to analyze literature data on the production, safety, quality, storage and clinical efficacy of dried plasma

Main findings. A history of the use of dried plasma is provided; the composition of dry plasma is analyzed depending on the production method, rehydration, storage duration and pathogen reduction. Information is provided on the clinical use and effectiveness of dry plasma, including concentrated dried plasma.

Keywords: dried plasma, lyophilized plasma, spray-dried plasma, coagulation factors, rehydration, concentrated plasma

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Conflict of interest: A.I. Sarkisov is an employee of a company that manufactures medical devices for the production of lyophilized plasma, the other authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Galstyan G.M., Berkovskiy A.L., Vysochin I.V., Sarkisov A.I. Dried plasma: ahead to the past. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):62–84 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-62-84>

Введение

Сухая плазма применяется уже более 80 лет. За это время отношение к ней менялось — от широкого признания во время Второй мировой войны до полного запрета в послевоенном периоде и возобновления производства в последние годы.

Цель: анализ данных литературы о производстве, безопасности, качестве, хранении и клинической эффективности сухой плазмы.

История создания

Первое упоминание о необходимости трансфузии плазмы было сделано в 1918 г. в письме в редакцию Британского медицинского журнала, в котором всего в одном столбце на 21 строчке капитан медицинского корпуса Королевской армии Великобритании Gordon R. Ward, анализируя опубликованные ранее случаи гемолиза при переливаниях крови, предположил, что «этой проблемы можно было бы избежать, если бы вообще не переливали красные кровяные тель-

ца, а переливать только цитратную плазму, которую было бы легко хранить и легко вводить» [1]. Однако от этого предположения до его реализации прошли десятилетия. Изучая возможность трансфузий плазмы, Max M. Strumia начал работать над созданием плазмы в 1927 г. и, потратив всю свою карьеру для достижения этой цели, опубликовал первые результаты работы только в 1940 г. [2]. Однако его опередил John Elliott, которому принадлежала идея полностью заменить трансфузии крови трансфузиями жидкой плазмы.

John Elliott родился в 1901 г. в штате Нью-Джерси и в 17-летнем возрасте поступил на службу в ВМФ США, где обучился лабораторному медицинскому делу. Покинув ВМФ, поселился в Солсбери (США). Там необразованный техник стал сразу почетным доктором наук на основании документа, выданного небольшим местным колледжем, без указания даже научных работ, которые он выполнил, но это не помешало ему позже стать одним из основателей Американской

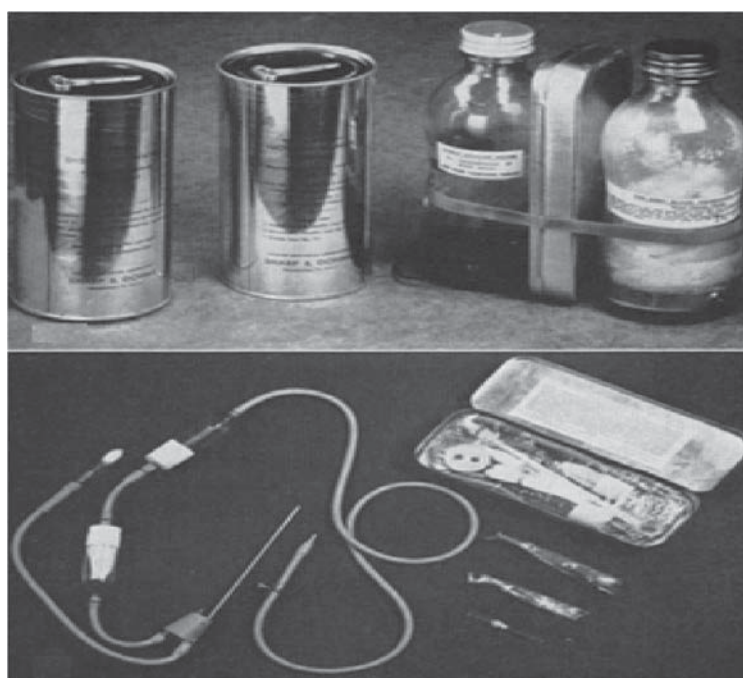
ассоциации банков крови [3]. Первую трансфузию плазмы J. Elliott выполнил в 1936 г. [4], а к 1940 г. им и его коллегами было уже выполнено 482 трансфузии плазмы, причем переливали ее внутривенно, подкожно, внутримышечно, при этом регистрировали всего 3 побочные реакции [5]. J. Elliott смешивал плазму от 8 доноров, чтобы нейтрализовать анти-А и анти-В антитела и избежать тем самым необходимости проведения перекрестной пробы [6]. Плазма стала широко использоваться для лечения геморрагического шока.

После начала Второй мировой войны в Европе американский Красный Крест в июле 1940 г. получил заказ на поставку крови и плазмы в Лондон, который подвергался воздушным бомбардировкам. Ассоциация по улучшению качества крови вместе с Обществом трансфузиологов Нью-Йорка согласились изготовить плазму Эллиотта, если Красный Крест рекрутирует достаточное количество доноров. Проект получил название «Кровь для Британии», с 1940 по 1941 г. только в Нью-Йорке было сдано почти 15 000 доз крови, большая часть которых была использована для производства жидкой плазмы, а эритроциты и тромбоциты были утилизированы. Плазму собирали в 8 госпиталях, а затем направляли для тестирования, пулирования, разливания по бутылкам и отправки в Британию. Эти поставки были прерваны из-за бактериальной контаминации плазмы, которую часто выявляли уже при транспортировке по морю. Хотя массовое производство «жидкой плазмы Эллиотта» потерпело неудачу, концепция применения плазмы для лечения травматического/геморрагического шока была бесспорной [3].

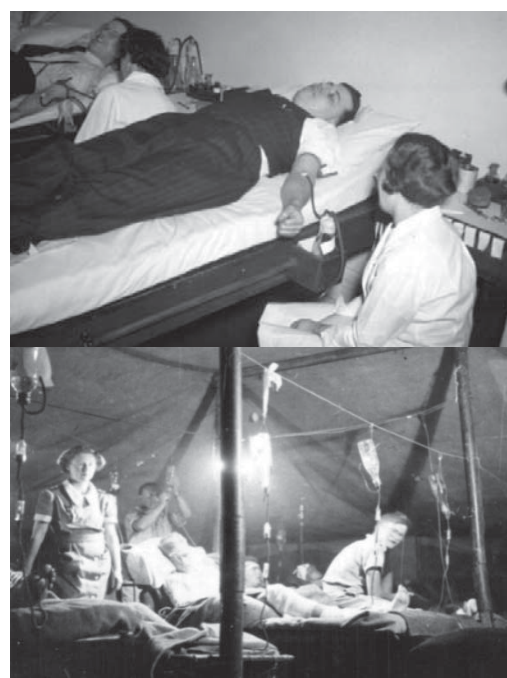
В это же время Max Strumia уже экспериментировал с превращением «жидкости Эллиотта» в стерильный порошок — сухую плазму. Военные сразу оценили преимущество использования сухой плазмы, Max Strumia получил финансирование для производства сотен единиц сухой плазмы для армии и флота и от военных, и от Красного Креста. Сухая плазма могла храниться неограниченное время при положительной температуре, не требовала особых условий транспортировки, была проста в использовании. Порошок можно было развести дистиллированной водой или 0,9% раствором натрия хлорида и тут же использовать для переливания [2]. Первые успешные трансфузии были выполнены экспериментальным животным [7, 8] и людям [2].

Max M. Strumia продолжал экспериментировать с превращением жидкой плазмы в стерильный порошок и усовершенствовал процесс, изобретая устройство для сублимационной сушки в вакууме. Он произвел несколько сотен единиц сухой плазмы для тестирования армией и флотом США, и в 1941 г. лиофилизированная плазма была одобрена для использования Советом по фармации и химии Американской медицинской ассоциации. Высушенная плазма хранилась во флаконах, к которым придавался флакон со стерильной водой для разведения [9]. За годы Второй мировой войны в Великобритании было произведено более 500 000 доз сухой плазмы, в США — более 6 000 000 доз, в Швеции — 17 000 доз спрей-высушенной плазмы [6, 9] (рис. 1).

В Канаде во время Второй мировой войны была инициирована кампания «Кровь для раненых» для постра-



А/А



Б/Б

Рисунок 1. Лيوфилизированная плазма в годы Второй мировой войны. А — лиофилизированная плазма британской (справа) и американской (слева) армий и британское устройство для регидратации плазмы; Б — трансфузия плазмы в военном госпитале [9]

Figure 1. A. British (right) and US Army dried plasma units. British dispensing set for plasma. B. Plasma transfusions in military hospital [9]

давших в Великобритании, в рамках которой было выполнено 1500 000 донаций крови, из которой произведено 400 000 флаконов с сухой пулированной плазмой [10].

В Советском Союзе метод сублимации плазмы был запатентован еще в 1921 г. инженером Г.И. Лаппа-Старженецким, в дальнейшем этот метод был усовершенствован, были созданы коллекторные аппараты для его осуществления (Флосдор, Мадд, Flosdorf, Mudd), а затем впервые в мире в Ленинградском институте переливания крови (ЛИПК) была разработана камерная установка сублимации плазмы, отмеченная Сталинской премией в 1952 г. [11].

Высушивание плазмы для клинических целей в Советском Союзе было начато в 1939 г. в Центральном институте гематологии и переливания крови (ЦОЛИПК) в Москве и тогда же в Ленинградском институте переливания крови (ЛИПК). Применяли различные методы высушивания: метод сублимации Л.Г. Богомоловой и А.Н. Филатова (1939) в ЛИПКе и тепловой метод Г. Я Розенберга (1940) в ЦОЛИПКе [10] (рис. 2). Сухую плазму изготавливали даже в условиях блокадного Ленинграда для нужд воинских частей и Балтийского флота [11]. Плазму производили преимущественно из донорской крови группы АВ (IV). Всего за годы войны было произведено 3950 доз сухой плазмы. Производство сухой плазмы проводилось методом высушивания плазмы из замороженного состояния в условиях глубокого вакуума. Плазму фасовали в стандартные банки, бутылки или стеклянные ампулы. Более сложные изделия производили в виде ампул, которые содержали сухую плазму и дистиллированную воду для ее растворения [12].

К концу Второй мировой войны стало понятно, что хотя применение сухой плазмы и уменьшило частоту бактериального заражения, однако привело к росту заболеваемости вирусным гепатитом. Во время войны в Корее в 1950–1953 гг. заболеваемость вирусным гепатитом американских военнослужащих, получавших сухую плазму, увеличилась до 21 %, и после нескольких смертей от гепатита сухая плазма перестала использоваться [13]. Более того, в 2023 г. в Канаде после регидратации была исследована сухая плазма, заготовленная в 1943 г., и в ней спустя 80 лет (!) обнаружили ДНК вируса гепатита В и антитела к ядерному антигену гепатита В [12]. В 1953 г. Министерство обороны США постановило, что из-за риска сыровороточного гепатита, высокой стоимости и необходимости использования для производства специфических глобулинов сухая плазма не должна использоваться для поддержания объема крови [14].

Показания к применению сухой плазмы в современных условиях

В 1980–1990-х годах вновь обратились к производству и применению сухой плазмы, причем как в военной, так

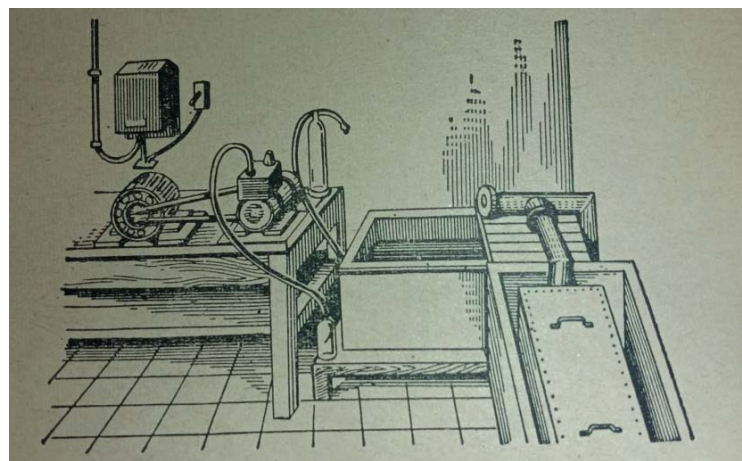


Рисунок 2. Сушильная установка камерного типа для производства лиофилизированной плазмы [9]

Figure 2. Chamber type drying unit [9]

и гражданской медицины, но уже с учетом требований Гемовиджиленса: был улучшен скрининг доноров, процедура их обследования, внедрена редукция патогенов. Во время городских боев американской армии в столице Сомали г. Могадишо в 1993 г. СЗП хранили в пластиковых пакетах, треть которых растрескалась во время оттаивания [15]. Во время боевых действий США в Афганистане в госпиталях было перелито 110 000 доз свежезамороженной плазмы (СЗП). При этом были проблемы с ее транспортировкой, необходимостью наличия рефрижераторов, требовались устройства и время для размораживания, ее применение было ограничено при аэромобильной эвакуации [15].

В военном госпитале в Кабуле в 2010–2011 гг. французские военные врачи в течение первых 24 ч после ранения применяли в среднем 2 (от 0 до 12) дозы эритроцитсодержащих компонентов крови, одну дозу (от 0 до 18) цельной крови и 2 дозы (от 0 до 14) сухой плазмы, что позволило сделать вывод о том, что сочетание цельной крови и сухой плазмы позволяет заменить СЗП и концентрат тромбоцитов при массивной кровопотере [16]. Сухую плазму (Lyophilized Plasma FLyP) в настоящее время рутинно использует при эвакуации по воздуху с театра военных действий французская армия [17]. Во время операции французских вооруженных сил в Африке в странах группы Сахель против исламистских террористических группировок в 2013–2021 гг. FLyP была самым часто используемым компонентом крови при транспортировке раненых по воздуху, медиана перелитой раненому FLyP составила 2 дозы [18].

В американской армии при операции «Несокрушимая свобода» в 2007–2017 гг. в 64 % случаев сухую плазму переливали раненым вне протокола массивных трансфузий, как правило, при огнестрельных ранениях и тупой травме, и лишь в 36 % случаев — в рамках протокола массивных трансфузий при кровотечениях, обусловленных минно-взрывной травмой [19]. Сухая плазма широко использовалась и в гражданской

медицине. После Великой Отечественной войны в советской/российской военной медицине также использовали сухую плазму, в том числе на догоспитальном этапе при боевой травме в войсках специального назначения, в современных вооруженных конфликтах, во время войны в Афганистане [20, 21], а также в настоящее время на этапах эвакуации [22].

Необходимость в применении сухой плазмы возникает и в гражданской медицине, например в медицине катастроф, при стихийных бедствиях, массовых поступлениях пострадавших, а также в отдаленных регионах, в которых имеются сложности с транспортировкой, доставкой и хранением СЗП, криопреципитата [23]. В этом отношении сухая плазма имеет целый ряд преимуществ перед СЗП. Для ее хранения не требуются рефрижераторы, ее значительно легче транспортировать. В Германии с 2007 по 2011 г. были перелиты 230 000 доз сухой плазмы против 343 000 доз СЗП [24], то есть чуть меньше чем в половине случаев. По крайней мере к 2023 г. в 3 исследованиях, суммарно включавших 676 больных, изучалось применение сухой плазмы в гражданской медицине уже на догоспитальном этапе (исследования ReNIL RePHILL, PRE-HO PLYO и исследование австралийских авторов) [25].

Обсуждая использование сухой плазмы, следует выделить вопросы ее производства, безопасности, качества, хранения и клинической эффективности. Все эти аспекты тесно взаимосвязаны между собой, поскольку производство, подбор и характер доноров, редукция патогенов влияют на содержание факторов в сухой плазме, а следовательно, и на ее клиническую эффективность.

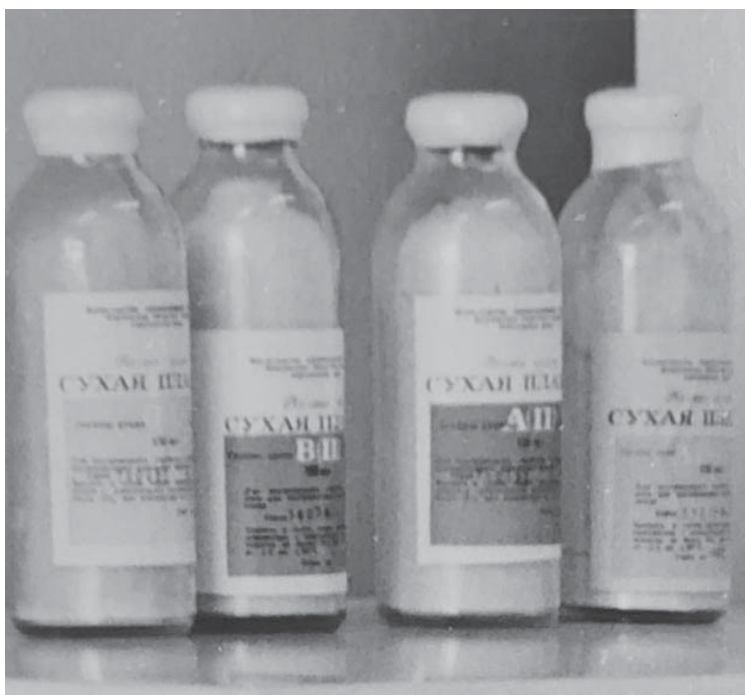


Рисунок 3. Российская лиофилизированная плазма (Plasm) ГУЗ «Ивановская областная станция переливания крови» [27]

Figure 3. Russian lyophilized plasma (Plasm) from Ivanovo regional blood transfusion station [27]

Производство сухой плазмы

Сухую плазму производят методом лиофилизации, получая лиофилизированную плазму (ЛП), или распылительной сушки — спрей «высушенная плазма» (СВП) [26].

Ллиофилизированная плазма

Ллиофилизация — это способ высушивания, при котором плазму замораживают, вакуумируют и сублимируют. Вода испаряется из твердого состояния без перехода в жидкую фазу. Таким образом, уменьшают содержание воды в плазме до 1–2 %. В результате получают продукт, который после регидратации готов к трансфузии через несколько минут. Активность факторов свертывания крови в регидратированной плазме близка к таковой в СЗП, поэтому ЛП рассматривают как альтернативу СЗП [9].

За рубежом налажен выпуск ЛП (Freeze-Dried Plasma, FDP): Lyophilized Plasma (FLyP) во Франции, LyoPlas N-w в Германии, Bioplasma FDP в ЮАР, OctaplasLG Lyo в Швейцарии и SLBIO в Китае. Однако эти препараты, как и многие другие, упакованы в хрупкой таре — стекле, что затрудняет логистику и использование этих препаратов, особенно в условиях военной медицины и медицины катастроф. Производятся эти компоненты путем пулирования плазмы с последующей инактивацией патогенов в чистых зонах, что значительно удорожает производство и повышает технологические потери. В США ведутся разработки и клинические испытания сухой плазмы RePlas™ freeze-dried plasma компанией Teleflex (TFX) [6].

В Российской Федерации производство ЛП под наименованием «Плазма» (Plasm) (рег. №: ЛС-002619 от 29.12.06) в качестве препарата продолжалось до 2011 г. в ГУЗ «Ивановская областная станция переливания крови» (рис. 3) [27].

Одними из первых возобновили в 1994 г. производство ЛП — FLyP во Франции. Донорскую плазму обрабатывают амотосаленом и подвергают ультрафиолетовому облучению с целью редукции патогенов. При ее заготовке исключены доноры-женщины с антителами к лейкоцитарному антигену человека для уменьшения риска развития острого повреждения легких, обусловленного трансфузиями [26] (табл. 1). Немецкий Красный Крест произвел более 300 000 доз пулированной ЛП (LyoPlas) с 1990 по 2006 г., редукцию патогенов в которой осуществляли с использованием сольвент-детергента. С 2007 г. по настоящее время ЛП производится от одного донора. Вооруженные силы Канады вместе с Канадской службой крови разработали ЛП, производимую по новой технологии сублимационной сушки. Комплект для трансфузии состоит из одной единицы ЛП и 250 мл стерильной воды, каждый из которых хранится в пластиковом пакете [26]. С 1996 г.

в Южной Африке успешно используется лиофилизированная Bioplasma FDP.

Для производства ЛП за рубежом организованы фармацевтические производства с чистыми помещениями классов А и Б. ЛП высушивают в стеклянных флаконах из боросиликатного стекла, не вызывающего активации и сохраняющих лабильные факторы свертывания крови. Лيوфилизацию замороженной на стенку флакона плазмы проводят в открытых флаконах в вакууме. По завершении лиофилизации флаконы с сухим продуктом стерильно укупоривают. Лيوфилизаторы дополнительно снабжают конвейерными линиями с подачей инертного газа, автоматами для укупоривания и завальцовки флаконов большой мощности. Капитальные затраты и эксплуатационные расходы такого сложного оборудования составляют значительную часть в структуре цены конечного продукта.

В соответствие с пунктом 27 Приложения 1 к Постановлению Правительства РФ от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов...» ЛП является компонентом крови, который разрешено производить в центрах крови с использованием штатного оборудования [28]. В связи с этим научно-производственным предприятием «Биотех-М» (Москва) разработана мембранная технология «Лиобиотех®», мобильная установка для лиофилизации плазмы «Лиомед®» и мембранные полимерные контейнеры «Лиокон» для производства отечественной ЛП «Лиоплазма®». Производство ЛП с их использованием может быть быстро развернуто на обычных площадях центров крови и/или отделений переливания крови без дополнительных затрат на капитальное строительство чистых производственных помещений классов А и В. Для этого достаточно установки компактных и мобильных лиофилизаторов «Лиомед®» камерного типа с низким энергопотреблением (3 кВт, 220 В) (рис. 4).

Оборудование сопрягается с одноразовыми мембранными контейнерами «Лиокон». Эти лиофилизаторы не имеют асептических функций, обязательных при использовании других технологий, поскольку мембранные контейнеры «Лиокон» представляют собой закрытую систему и обеспечивают внутри себя локальную стерильность при лиофилизации плазмы. Эти уплощенные полимерные контейнеры с ЛП помещают в прочную пыле-, влаго- и воздухонепроницаемую полимерную упаковку, защищающую ЛП от воздействия окружающей среды при хранении и транспортировке. Контейнеры с ЛП вакуумируют, длительно хранят и транспортируют при положительной и отрицательной температурах любыми видами транспорта. ЛП в контейнерах «Лиокон» разрешена Росздравнадзором к производству и применению в ме-



Рисунок 4. Лيوфилизатор мобильного камерного типа «Лиомед®» (фотография авторов)

Figure 4. Mobile chamber-type lyophilizer Liomed® (author's photo)



Рисунок 5. «Лиоплазма®» — комплект с отечественной лиофилизированной плазмой, содержащий в вакуумированной упаковке контейнеры с сухой плазмой и регидратирующим раствором, трансфузионную систему и соединитель контейнеров

дицинской практике (ПУ № РЗН 2023/19471), выпускается как гемокомпонент, что позволяет ускорить производство ЛП (рис. 5).

В настоящее время производственные участки получения «Лиоплазма®» в мембранных контейнерах «Лиокон» по технологии «Лиобиотех®» на лиофилизаторе «Лиомед®» установлены в четырех гражданских лечебно-профилактических учреждениях и госпиталях, в том числе в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» МО РФ [29, 30]. В 2022–2023 гг. заготовлено более 1000 доз ЛП, 700 из которых перелито, некоторая часть — в полевых условиях [29, 30]. Характеристика зарубежных и отечественной образцов сухой плазмы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики сухой плазмы различных производителей (из [26, 29, 30] с изменениями и дополнениями)
Table 1. Characteristics of dried plasma from different manufacturers (from [26, 29, 30] with modification).

Наименование Name	Метод Method	Источник Source	Изготовление Manufacture	Регидратация, хранение Rehydration, storage	Свойства Properties	Где используют Where is used
FLyP, Франция France	Лиофилизация Lyophilization	Пулированная плазма от 11 доноров, амотосален + УФА Pooled plasma from 11 donors, amotosalen +UFA treated	Быстрая заморозка в стеклянных флаконах и высушивание в течение 4 суток Quickly frozen in a glass bottle before being freeze-dried in a freeze dryer for 4 days	Регидратация 200 мл воды. Хранится до 2 лет при комнатной температуре Reconstituted in 200 mL of water, shelf life of 2 years at room temperature	Содержание факторов свертывания соответствует СЗП, ABO универсальная Normal clotting factor levels, ABO-universal	С 1994 г. использовали французские военные, с 2018 г. — военные США, гражданская медицина — с 2012 г. Military and civilian use
LyoPlas N-w Германия Germany	Лиофилизация Lyophilization	Плазма от 1 донора Single-donor plasma	1 дозу плазмы (200 мл) фильтруют и переносят в стеклянный флакон, замораживают до -30 °C, лиофилизируют с постепенным повышением температуры с -45 до +15 °C. One unit of plasma (200 mL) transferred and filtered to a glass bottle frozen below -30 °C, followed by lyophilization by a stepwise increase in the temperature from -45 °C to 15 °C	Регидратация 200 мл воды, готова к использованию через 10 мин. Хранится до 2 лет при +2–8 °C, при хранении отмечается уменьшение активности на 10 % факторов V, VIII и vWF, при хранении при комнатной температуре отмечается уменьшение активности на 54 % фибриногена и vWF, в этом случае рекомендуется хранение 15 мес. Normal clotting factor levels, shelf life of 24 months at 2–8 °C, most factors remained stable, with only 10 % reduction in FV, VIII and vWF, while storage at RT led to 54 % decrease in fibrinogen levels and vWF activity	Нормальное содержание факторов свертывания, ABO специфичная ABO type specific	В Германии, Израиле и Великобритании в гражданской и военной медицине In general population in German, Israeli, and UK militaries, as well as in civilian population
Bioplasma FDP ЮАР South Africa	Лиофилизация Lyophilization	Пулированная плазма от 1500 доноров, СД обработанная Pooled plasma from 11 donors, SD treated	Заморозка в стеклянных флаконах по 50 или 200 мл Freeze-dried in 50 mL and 200 mL glass bottles	Регидратация 50 или 200 мл воды, готовность < 10 мин. Хранение до 2 лет при 25 °C. Reconstituted with 50 or 200 mL of water in < 10 min. Shelf life of 2 years	Факторы свертывания ≥40 МЕ/мл, ABO универсальная Clotting factor levels ≥ 040 IU/mL, ABO-universal	Применяется в гражданской медицине с 1996 г. In civilian medicine since 1996
RePlas/EZ-PLAZ (Teleflex Inx, USA)	Лиофилизация Lyophilization	Плазма от 1 донора Single-donor plasma	Приготовлена по технологии Millrock (замораживание, сушка) Magnum shelf freeze dryer (Millrock Technology)	Регидратация 260–270 мл воды для инъекций за 67 с Reconstituted with 260–270 mL of water in 67 s	ABO специфичная ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continued

Наименование Name	Метод Method	Источник Source	Изготовление Manufacture	Регидратация, хранение Rehydration, storage	Свойства Properties	Где используют Where is used
TFDP (Terumo)	Лиофилизация Lyophilization	СЗП от 1 донора или пулированная после оттаивания от 10 доноров Single donor or pooled after thawing plasma from 10 donors	Используют систему заморозки/сушки Terumo. Using Terumo's freeze-drying system	Регидратация 250–270 мл воды для инъекций за 3 мин. Хранят 2 года при комнатной температуре и +4 °C Reconstituted within 3 min with 250 mL water, stored for up to 2 years at room temperature and 4 °C	Сохранены факторы свертывания, специфичная по ABO Coagulation factor ac- tivities, which were within clinical ranges, ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
CFDP Канада Canada	Лиофилизация Lyophilization	СЗП от 10 доноров пулированная после оттаивания Pooled FFP from 10 do- nors	Используют систему заморозки/сушки Terumo. Using Terumo's freeze-drying system	Регидратация 250–270 мл водой в течение менее 5 мин Reconstituted within 5 min with 250– 270 mL water	Эквивалентна исходной СЗП, специфичная по ABO Equivalent to initial FFP, ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
НетоСон	Лиофилизация Lyophilization	СЗП от 1 донора Single-donor plasma	СЗП помещают в лиофилизационный пластиковый контейнер с полупроницаемой мембраной CORE, замораживают и лиофилизируют в течение 4–6 дней FFP is placed in a lyophilization plastic container with a semi- permeable CORE membrane, frozen and lyophilized for 4–6 days	Регидратация 200–250 мл pH подобранной водой в течение 2 мин Reconstituted with 200–250 mL of pH- adjusted sterile water in 2 min	Потеря факторов свертывания < 15 % по сравнению с СЗП Loss of coagulation factors < 15 % activity compared to FFP	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
OstarplasLG Lyo, Швейцария	Лиофилизация Lyophilization	СД обработанная пулированная плазма (630– 1520 доз СЗП) SD pooled plasma (630–1520 units)	Фильтруется в стеклянные флаконы, замораживается и лиофилизируется Filter and lyophilized in glass bottles.	Регидратация водой в течение 10 мин Reconstituted with water in 10 min	ABO универсальная, сохраняются факторы свертывания Factors within normal range, ABO-universal	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
Resusix (Entegriion)	Спрейвысу- шенная Spray-dried	СД пулированная плазма (1000– 1500 доз) SD treated pooled plas- ma (1000–1500 units)	Методом распыления при высоких температурах (55 °C) газообразного азота в течение 15 мсек A spray-drying technique where a stream of plasma is exposed to high-temperature nitrogen gas (55 °C)	Регидратация цитрат- фосфатным буфером Reconstituted with citrate phosphate buffer	Универсальная по ABO ABO-universal	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continued

Наименование Name	Метод Method	Источник Source	Изготовление Manufacture	Регидратация, хранение Rehydration, storage	Свойства Properties	Где используют Where is used
Frontline On-Demand Plasma (ODP) (Velico Medical)	Спрейвысушенная Spray-dried	Плазма от 1 донора, обработанная глицин-соляной кислотой Single donor plasma treated with glycine-hydrochloric acid	Плазма высушивается при атмосферном давлении и высоких температурах A prototype spray continuous-flow spray-drying in an open-system plastic disposable	Регидратация в течение 5 мин водой и 1,5 % глицином, хранится при 1–6 °С Reconstituted with water and 1.5 % glycine within 5 min., stored at 1 to 6 °C	ABO специфична ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
«Липлазма®», Россия Lyoplasma, Russia	Лиофилизация Lyophilization	СЗП от 1 донора, аутоплазма Single donor FFP, auto-plasma	Производство в закрытых мембранных пластиковых контейнерах с полупроницаемой мембраной «Липокон», в мобильных лиофилизаторах «Липомед» Production in closed membrane plastic containers with semipermeable membrane "Lyokon", in mobile lyophilizers "Lyomed"	Регидратация 250 мл 0,9 % раствора NaCl 3–5 мин, хранение 5 лет при +5...+20 °С Reconstituted with 0.9 % NaCl within 3–5 min < shelf life 5 years at temperature from +5 to +20 °C	Сохранены факторы свертывания, ABO специфичная Factors within normal range, ABO type specific	Применяется в гражданской и военной медицине In military and civilian medicine

Спрей высушенная плазма

При изготовлении СВП (*Spray-dried plasma, SDP*) методом распылительной сушки быстро, в течение менее одного часа, удаляется вода. Технология основана на использовании нагретого до 150 °С чистого сухого воздуха или азота для испарения воды из мелкодисперсных капель, переменных скоростей потока плазмы, давления и специальных распылительных форсунок для распыления плазмы и быстрого удаления фракции воды до остаточной влажности 1 % [9]. Однако распылительная сушка одновременно подвергает плазму воздействию высоких значений pH и тепла, которые влияют на термолабильные белки. В результате в СВП отмечается уменьшение на 25 % содержания фибриногена, активности фактора IX и протеина S, на 70 % — факторов V и VIII, на 50 % — активности фактора фон Виллебранда, при этом, в отличие от активности, антиген фактора фон Виллебранда уменьшается только на 13 % [31], что свидетельствует о том, что уменьшение происходит вследствие потери высокомолекулярных мультимеров [9]. СВП изготавливается быстрее, чем ЛП, поскольку распылительная сушка обеспечивает быстрое образование очень мелких частиц и испарение воды из них, на изготовление одной дозы СВП уходит около 25 мин [9]. На изготовление ЛП уходит больше времени. Первичное замораживание-высушивание при –25 °С занимает около 15–18 ч, затем проводится вторичное высушивание в течение 4–6 часов, чтобы убрать остаточную влажность и достичь конечной влажности менее 1 %. [32]. Быстрее происходит и регидратация СВП, чем ЛП, поскольку образующиеся в СВП частицы имеют гораздо меньший размер и быстрее растворяются.

Регидратация

Перед использованием сухой плазмы ее необходимо регидратировать. Значительная потеря активности факторов происходит при регидратации СВП, в частности при регидратации водой. Сохранить факторы свертывания в СВП позволяет регидратация 1,5 % раствором глицина [31]. После регидратации в присутствии глицина активность большинства факторов свертывания (I, V, VII, IX, протеинов S и C) и ADAMTS 13 не отличалась от таковой в СЗП и составляла от 72 до 98 % (за исключением активности фактора VIII, которая составила после регидратации 58 %). При регидратации СВП водой активность большинства факторов свертывания оказалось ниже, чем в СЗП (от 23 до 92 %) [31]. Для регидратации СВП требуется не более 5 минут [31]. В экспериментах на свиньях с моделью геморрагического шока при переливании ЛП, забуференной перед лиофилизацией аскорбиновой кислотой и впоследствии регидратированной стерильной водой или раствором Рингера лактата, кровопотеря была меньше, чем после переливания

ЛП, регидратированной 0,9 % раствором натрия хлорида [33]. Наилучшие показатели тромбоэластограммы (периоды R, k, максимальная амплитуда), а также наименьшая концентрация в сыворотке интерлейкина-6 были после трансфузии ЛП, регидратированной стерильной водой. Авторы [33] делают вывод, что стерильная вода — это наилучшее средство для регидратации ЛП. Однако в Российской Федерации, согласно нормативной документации, в компоненты крови, в частности в ЛП, не могут быть добавлены никакие лекарства или инфузионные растворы, кроме физиологического раствора [28, 34].

Возникает вопрос: какую плазму лучше использовать — ЛП или СВП? Какова их эффективность в сравнении с СЗП, которую можно принять за «золотой стандарт»? При этом есть смысл рассматривать их различие и по составу, и по клинической эффективности, и по побочным эффектам.

Состав сухой плазмы

Высушивание ЛП приводит к повышению pH на 0,8–1,0 вследствие потери растворенного CO₂. Трансфузии такой ЛП с pH более 8,5 в эксперименте на свиньях приводили к летальным исходам [35]. Поэтому при производстве ЛП необходимо выполнять ее «подкисление», что может быть сделано добавлением соляной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты либо аскорбиновой кислоты [6, 35]. В OctaplasLG Lyo коррекция pH среды осуществляется добавлением лимонной и фосфорной кислоты перед началом лиофилизации, а также откачиванием плазмы в условиях низкого давления [36]. Добавление аскорбиновой кислоты в ЛП HemCon позволило сохранить 84 % активности факторов свертывания [37]. В экспериментах на животных было показано, что переливание ЛП, в которой в качестве буфера использовали аскорбиновую кислоту, приводило к уменьшению в сыворотке крови концентрации интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли [38]. В другом экспериментальном исследовании [39] сравнили эффекты добавления в ЛП аскорбиновой кислоты с другими буферами, такими как соляная кислота или лимонная кислота. Было установлено, что после переливания ЛП у всех животных в сыворотке через 2 ч в одинаковой степени была повышена концентрация интерлейкина-6, но через 2 ч медиана (диапазон) концентрации интерлейкина-6 у животных, которым перелили ЛП с аскорбиновой кислотой, составила 113 (0–244) нг/мл, в то время как у тех, кому перелили ЛП с лимонной кислотой, — 181 (69–3414) нг/мл, а с соляной кислотой — 182 (421–2310) нг/мл ($p = 0,03$).

При обработке плазмы растворителем-детергентом расщепляются липиды [40]. Поэтому OctaplasLG Lyo (Octapharma) не содержит липидов, а на стадии процесса ее фильтрации удаляются также клеточный детрит и микрочастицы [9, 36].

По концентрации электролитов регидратированная ЛП, если ее восстанавливать до исходного объема диализированной водой, не отличается от СЗП [32].

Содержание факторов свертывания в сухой плазме

Целью применения сухой плазмы, как и СЗП, является коррекция нарушений гемостаза. Поэтому одним из основных требований к ней является сохранение баланса факторов свертывающей и противосвертывающей систем [41]. Если брать за «золотой стандарт» СЗП, то в процессе лиофилизации может происходить уменьшение активности факторов свертывания крови. По сравнению с СЗП в ЛП активность факторов свертывания меньше примерно на 10%. Наиболее выражено уменьшается активность фактора фон Виллебранда (почти на 25%). Генерация тромбина при этом не уменьшается, хотя уменьшается содержание тканевого фактора. Процесс производства ЛП, выбор стабилизаторов могут влиять на потерю факторов свертывания [9]. Содержание факторов свертывания в ЛП несколько выше, чем СВП, поскольку в процессе изготовления ЛП температура остается все время низкой, что позволяет лучше сохранить активность факторов свертывания. В то же время имеется требование Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, согласно которому активность определенных факторов свертывания крови в сухой плазме, изготовленной любым способом, не должна быть менее 80% [42].

При сравнении сухой плазмы, изготовленной с помощью лиофилизации, с СЗП (табл. 2) не выявлено существенной разницы в активности большинства факторов свертывания крови. Причем для этого сравнения специально отобраны образцы, не подвергавшиеся редукции патогенов, которая могла повлиять на активность факторов (табл. 2). В отечественной ЛП «Лиоплазма®» также сохранен гемостатический потенциал. Параметры безопасности Лиоплазма® соответствовали требованиям постановления Правительства РФ от 22.06.2019 № 797 [28]: концентрация общего белка — 80 ± 6 г/л, активность фактора VIII — $1,1 \pm 0,3$ МЕ/мл. Дополнительные нерегламентируемые параметры: активность факторов II — $136 \pm 6\%$, IX — $135 \pm 7\%$, X — $114 \pm 8\%$, V — $115 \pm 7\%$, активность протеина С — $120 \pm 12\%$, антитромбина III — $116 \pm 10\%$, ADAMTS13 — $124 \pm 4\%$, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 29 ± 2 с, протромбиновое время — 14 ± 1 с, концентрация фибриногена — $4,6 \pm 1$ г/л. Лиоплазма® стерильна. Осмолярность — 310 ± 9 и 640 ± 22 мОсмоль/л при разведении водой для инъекций и 0,9% раствором натрия хлорида соответственно [43].

Еще один подход — это сравнить активность факторов свертывания в плазме до лиофилизации с та-

ковой после лиофилизации и регидратации. *In vitro* были сопоставлены гемостатические параметры в 32 партиях FLyP до и после ее лиофилизации и регидратации [44]. Протромбиновое время и АЧТВ были несколько выше во FLyP, чем в плазме до лиофилизации (соответственно, на $8 \pm 3\%$, $P < 0,05$, и на $11 \pm 5\%$, $P < 0,001$). Активность факторов V и VIII была снижена на $25 \pm 12\%$ и $20 \pm 7\%$ соответственно по сравнению с плазмой до лиофилизации. Активность остальных факторов значимо не отличалась. Значимо не отличались и параметры тромбоэластограммы, т.е. уменьшение активности факторов V и VIII не сказалось на глобальной способности ЛП образовывать сгусток *in vitro*. Однако на вопрос о клиническом значении подобного уменьшения активности факторов это исследование ответа не дает.

При сравнении СВП и СЗП активность факторов свертывания крови (II, V, VII, VIII, IX, X, XII, XIII) в СВП составила от 83 до 106% таковых в СЗП, снижена была только активность фактора свертывания XIII от таковой в СЗП. [9, 45]. По другим данным, в СВП по сравнению с СЗП снижается активность только фактора VIII и фактора фон Виллебранда, что обусловлено термическим воздействием на эти факторы [31]. Данные представлены в таблице 2.

Хранение

Сухая плазма может длительно храниться при комнатной температуре. Срок хранения ЛП сильно зависит от ее остаточной влажности. Именно поэтому рекомендуется выдерживать остаточную влажность готовой ЛП в пределах 1%. После хранения FLyP при комнатной температуре в течение 2 лет концентрации фибриногена и факторов свертывания остаются такими же, как в СЗП [15]. Отечественный комплект «Лиоплазма» имеет срок хранения 5 лет при температуре от +5 до +20 °C.

На сохранность факторов свертывания в сухой плазме влияют сроки и режим хранения. Когда в 2023 г. в Канаде исследовали после регидратирования содержание факторов свертывания в ЛП, замороженной в 1943 г., то концентрация антитромбина составила 0,15 ед/мл, плазминогена 0,18 ед/мл, протеина С 0,20 ед/мл, протеина S 0,16 ед/мл, т.е. были сопоставимы с сывороткой, а не плазмой. ПВ, АЧТВ не определялись, активность фактора VIII была ниже детектируемых значений, при тромбоэластометрии сгусток не образовался [12].

В Израиле исследовали факторы свертывания используемой в стране плазмы Lyo-Plas N, производимой Красным Крестом Германии [46]. Исследовали активность факторов свертывания V, VIII, XI, фактора фон Виллебранда, протеинов С и S, концентрацию фибриногена, АЧТВ, международное нормализованное отношение (МНО) при хранении Lyo-Plas N, при 4,

Таблица 2. Сравнение параметров гемостаза в различных видах сухой плазмы по отношению к СЗП [9, 45]
Table 2. Comparison of hemostasis parameters in various types of dried plasma in relation to FFP [9, 45]

Параметр Parameter	СЗП FFP	ЛП FDP	СВП SDP	Δ % разницы СЗП-ЛП/ СЗП-СВП % of difference FFP- FDP/FFP-SDP
АЧТВ/APTT	29,3 ± 3,0	34,6 ± 3,3	29,9 ± 3,4	+6,8/+2,0
ПВ/PT	11,3 ± 0,9	15,2 ± 0,8	12,5 ± 0,9	+10,1/+10,0
Фибриноген, г/дл Fibrinogen, g/dl	263,0 ± 52,0	302 ± 65	214 ± 39	-3,5*/-18,0
FII, %	96,3 ± 11,7	83,0 ± 12,0	85,5 ± 11,0	-5,7*/нд
FV, %	98,8 ± 20,4	86,0 ± 15,0	104,4 ± 20,2	-8,5%/+6,0%
FVII, %	100,3 ± 20,7	90,0 ± 16,0	92,3 ± 20,2	-6,3%/-9,0%
FVIII, %	127,4 ± 33,3	92,0 ± 23,0	106,5 ± 27,2	-9,8/-17,0%
FIX, %	119,6 ± 17,6	86,0 ± 18,0	109,4 ± 17,0	-7,5/-9,0%
FX, %	101,0 ± 17,4	95,0 ± 16,0	88,9 ± 14,6	0,0/-12,0%
FXI, %	110,3 ± 20,4	88,0 ± 18,0	105,4 ± 19,8	-2,2/-5,0%
FXII, %	103,5 ± 23,4	99,0 ± 24,0	88,8 ± 21,4	-1,1%/-15,0%
FXIII, %	131,3 ± 21,4	103,0 ± 12,0	98,2 ± 18,3	??/-26,0%
АТ III, %	92,3 ± 12,0	93,0 ± 12,0	91,3 ± 13,0	0,0%/-1,0%
ADAMTS 13	128,5 ± 9,3	104,0 ± 12,0	135,0 ± 5,3	4,0%/+5,0%
Протеин С, % Protein C, %	104,0 ± 20,0	94,0 ± 18,0	98 ± 20	-11,3%/-7%
Протеин S, %	106,0 ± 20,0	89,0 ± 17,0	98,0 ± 19,2	-5,3%/-8%
vWF: AC, %	105,0 ± 40,5	88,0 ± 37,0	62,3 ± 23,5	-11,1/-40%

Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, АТIII — антитромбин III, F — фактор свертывания, нд — нет данных

Notes: APTT — activated partial thromboplastin time, PT — prothrombin time, ATIII — antithrombin III, F — coagulation factor, nd — no data

25 и 40 °C в течение 6 и 12 месяцев. При 4 °C за 12 месяцев слегка уменьшилась активность фактора V. При 25 °C значительно уменьшились концентрация фибриногена и активность фактора V за 6 и 12 месяцев. Хранение при 40 °C привело к тому, что все показатели оказались ниже нормальных значений, за исключением протеина С. Таким образом, можно сделать вывод, что если не превышать температурный режим хранения, то сухая плазма сохраняет свои свойства.

Совместимость сухой плазмы по системе АВО

Одним из свойств ЛП является ее специфичность по системе АВО, поскольку в плазме, в зависимости от группы крови донора, могут содержаться изогемагглютинины. В силу этого возникает необходимость подбирать ее с учетом группы крови реципиента. Есть несколько подходов для решения этой задачи.

Во-первых, заготовка сухой плазмы от одного донора с учетом группы крови по системе АВО, но такая сухая плазма требует учета группы крови при переливании, как, например, ЛП LyoPlas, RePlas/EZPLAZ (Teleflex), ЛП от компании Terumo, ЛП НемоCon (табл. 1).

Второй подход — использование аутоплазмы, когда планируемым реципиентом ЛП будет сам донор плазмы. Это радикально решает вопрос о патогенредукции и АВО специфичности. Такую сухую плаз-

му получают из нативной плазмы либо из СЗП. Уже есть опыт заготовки и применения такой аутологичной «Лиоплазма®» в военной медицине, в частности, в войсках специального назначения [22, 23]. Упаковка с ЛП в силу малой массы и компактности позволяет, не опасаясь повреждения и нарушения стерильности, переносить собственную плазму в индивидуальной носимой аптечке бойца с высоким риском ранения. В случае необходимости быстро регидратировать физиологическим раствором сухую аутологичную плазму и экстренно перелить раненому с большой кровопотерей без трансфузиологических осложнений. Причем в условиях жаркого климата она сохраняла свои свойства до 3 месяцев [47].

Возможно создание универсальной сухой плазмы, т.е. плазмы, в которой отсутствуют антиэритроцитарные антитела А и В, что позволяет применять ее у реципиентов различных групп крови. Есть несколько ситуаций, при которых может потребоваться переливание универсальной плазмы. Во-первых, это переливание плазмы в экстренных ситуациях реципиенту с неизвестной группой крови, в том числе в условиях военных действий, в очагах массового поражения, при катастрофах. Во-вторых, использование плазмы, полученной от реконвалесцентов, перенесших новые инфекционные заболевания, например COVID-19. В-третьих, для использования в небольших удаленных

медицинских стационарах, где нет возможности хранить плазму всех групп крови [48].

Для изготовления универсальной плазмы используют плазму доноров групп крови II (A), III (B), а также IV (AB), но не I (O). В плазме доноров второй группы крови содержатся анти-B антитела, третьей группы — анти-A, четвертой групп — нет антител. В зависимости от титра анти-A антител выделяют плазму с высоким титром анти-A-антител (≥ 128), низким титром анти-A ($\leq 1:64$, но $\geq 1:16$) и очень низким титром ($< 1:16$), у которых очень низок риск трансфузионных реакций. Для универсальной сухой плазмы после регидратации титр анти-A и анти-B-антител должен быть < 8 для IgM и < 32 для IgG. Универсальность по системе ABO может достигаться разными способами.

Одним из распространенных способов является пулирование больших объемов плазмы доноров групп II (A), III (B), а также IV (AB), но не группы крови I (O). При пулировании в определенной пропорции больших объемов плазмы этих групп крови происходит дилуция каждого из антител, и их титр снижается до допустимых безопасных значений ($< 1:32$). Например, Uniplas® («Октафарма», Вена, Австрия) изготавливается путем пулирования 380 литров плазмы (70 % группы A, 20 % группы B и 10 % AB плазмы), что позволяет уменьшить титры антител менее 8 для анти-A и анти-B IgM антител и менее чем 32 для анти-A и анти-B IgG антител [49, 50]. Этот путь был выбран и для производства универсальной ЛП OctaplasLG Lyo (Octapharma), Resusix (Entegriion), Bioplasma.

Простым и доступным методом деpleции агглютининов является метод, при котором смешивают плазму групп A или B с небольшой дозой эритроцитов групп B или A. Для получения плазмы с деpleцированными агглютинидами три дозы плазмы группы A (II) смешивают с 40 мл эритроцитов группы B (III) [48].

Для деpleции агглютининов анти-B в 300 мл плазмы группы A (II) достаточно 15 мл эритроцитов группы B (III), для деpleции агглютининов анти-A в 300 мл плазмы группы B (III) достаточно 23 мл эритроцитов группы A (II). Процесс происходит в закрытой системе, что исключает бактериальную контаминацию. Агглютининовые агрегаты с эритроцитами удаляются путем центрифугирования (рис. 6). В полученной таким образом плазме свободный гемоглобин повышался в 2 раза, оставаясь в пределах допустимых значений ($с 26,0 \pm 15,0$ до $53,7 \pm 7,7$ мкмоль/л), а титр анти-B-антител составил менее 1:1, титр анти-A-антител — 1:1. При этом титр агглютининов был ниже, чем в коммерческой универсальной плазме, такой как Bioplasma FDP или Uniplas, где титр агглютининов составил $< 1:32$ [48].

Эффективным, но дорогостоящим методом является деpleция антител анти-A и анти-B с помощью специальных фильтров, разработанных компанией

Cytosorbent & Technology (США). При пропускании через них плазмы они позволяют в течение 30 минут удалить из нее до 98,9 % антител анти-A и 99,4 % анти-B [51].

К сожалению, в России нет не только производства универсальной плазмы, но этот компонент крови, который уже напоминает больше препарат, даже не прописан в действующем «Порядке по трансфузиологии» [52].

Инфекционная безопасность

Важным требованием является инфекционная безопасность сухой плазмы. Она может достигаться различными путями. Самый простой и очевидный — изготовление сухой аутоплазмы, но область ее применения, как уже упоминалось выше, весьма ограничена.

Другой подход — изготовление сухой плазмы из карантинизированной СЗП (LyoPlas, RePlas/EZPLAZ, Nemo, Con ODP, Лиоплазма), но при этом плазма может быть получена только от одного донора, так как только таким способом можно добиться карантинизации с последующим повторным обследованием донора. Хотя некоторые производители пулируют плазму перед высушиванием после оттаивания карантинизированной СЗП (например, CFDP).

Возможно и другое решение этой проблемы — высушивание пулов плазмы, подвергнутой редукции патогенов. По этому пути пошли компании Octapharma (OctaplasLG Lyo), Entegriion (Resusix), Национальный институт биопродуктов ЮАР (Bioplasma), французская плазма (FLyP). Это позволяет пулировать плазму, полученную от достаточно большого пула доноров (от 10 до 1500 доноров). Но здесь также возникают вопросы о составе этой сухой плазмы, поскольку, помимо технологии высушивания, на содержании факторов свертывающей и противосвертывающей систем может оказывать влияние и технология редукции патогенов. Редукция патогенов может осуществляться различными способами: раствор-детергентной (СД) обработкой, амтосаленом + ультрафиолетовым облучением спектра А (АУФА), обработкой метиленовым синим + облучение видимым светом (МС+ВС), обработкой рибофлавином + ультрафиолетовым облучением спектра В (РУФАВ).

Наиболее лабилен (до 20 % снижения) фактор VIII, в меньшей степени — фибриноген и фактор X. Тем не менее изменение содержания этих факторов не выходит за физиологические границы [55]. В целом в плазме, обработанной метиленовым синим + облучением видимым светом, более выражена ретенция факторов свертывания (фибриногена, фактора VIII). При раствор-детергентной обработке в процессе фильтрации удаляется фактор фон Виллебранда, в то же время сохраняется активность металлопротеазы ADAMTS13, что имеет значение при лечении больных

Таблица 3. Ретенция факторов свертывания и антикоагулянтов после редукции патогенов (в % от факторов в исходной плазме) [53, 54]
Table 3. Retention of coagulation and anticoagulants after pathogen reduction (% of initial plasma) [53, 54]

Факторы/ <i>Factors</i>	Редукция патогенов/ <i>Pathogen reduction</i>			
	СД/ <i>SD</i>	МС + ВС/ <i>MBVL</i>	АУФА/ <i>AUVA</i>	РУФВ/ <i>RUVB</i>
Фибриноген/ <i>Fibrinogen</i>	84	65	72	77
FV	63	77	92	73
FVIII	78	67	73	77
FXI	95	73	86	67
Протеин С <i>Protein C</i>	97	95	94	79
Протеин S <i>Protein S</i>	56	100	98	91
AT III	96	102	97	100
vWF	Снижен <i>Dereased</i>	Норма <i>Normal</i>	Норма <i>Normal</i>	Некоторая потеря <i>Some loss</i>
ADAMTS13	100	100	96	96

Примечания: СД — растворитель-детергент, АУФА — амтосален + ультрафиолет А, МС + ВС — метиленовый синий + видимый свет, РУФВ — рибофлавин + ультрафиолет В, AT III — антитромбин III, F — фактор свертывания.

Notes: SD — Solvent/detergent, AUVA — amotosalaen + UVA, MBVL methylene blue visible light, RUVB — riboflavin UV light, ATIII — antithrombin III, F — coagulation factor.

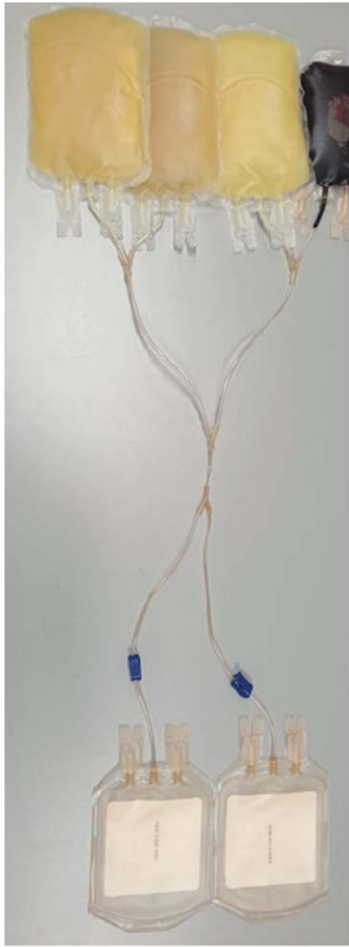
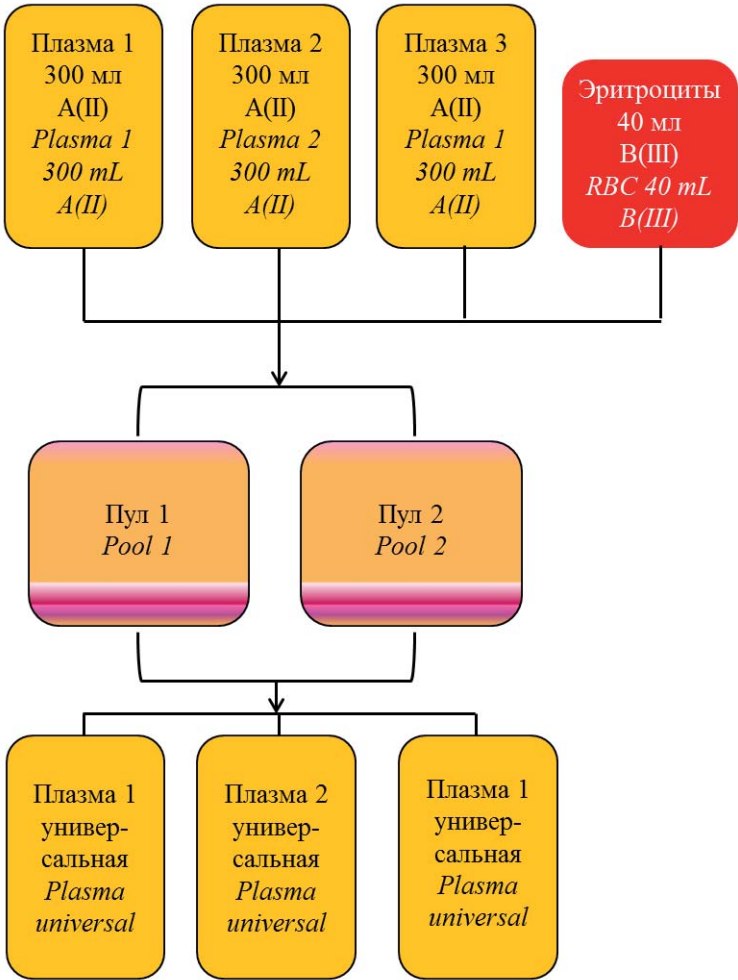


Рисунок 6. Получение универсальной плазмы путем смешивания с эритроцитами: пулирование трех доз A (II) плазмы и B (III) эритроцитов; инкубация при комнатной температуре 2 ч (анти-В связываются с эритроцитами); центрифугирование при 4000 g 10 мин (эритроциты и связавшиеся с анти-В эритроциты выпадают в осадок); разделение супернатанта на 3 дозы, получается плазма, не содержащая анти-В (универсальная плазма [48])

Figure 6. Process of the production of universal plasma. Three A (II) plasma units are mixed with B (III) RBC. Incubation at RT for 2 h, anti-B binds to RBC. Centrifugation at 4000 g for 10 min RBC and bound anti-B sediment. Dividing the supernatant into 3 units. The plasma is now depleted of anti-B [48]

тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Отечественные авторы сравнили содержания факторов свертывания в 50 образцах ЛП, произведенной из плазмы, предварительно вирусиактивированной МС + ВС, и в 50 образцах, предварительно вирусиактивированных по технологии АУФА, полученные результаты были сравнены с результатами исследования факторов свертывания крови в 100 образцах СЗП [56]. В вирусиактивированной плазме колебание было следующим: фактор II — от 79 до 88 %, фактор V — от 60 до 76 %, фактор VII — от 86 до 98 %, фактор VIII — от 52 до 72 %, фактор IX — от 66 до 79 %, фактор X — от 86 до 94 %, антитромбин III — от 82 до 94 %, α -2-антиплазмин — от 76 до 92 %, протеин C — от 91 до 99 %, протромбиновое время — от 16 до 23 сек, АЧТВ время — от 34 до 42 сек. Лиофилизация вирусиактивированной плазмы человека привела к некоторому увеличению показателей свертывания крови (АЧТВ и протромбинового времени) и к снижению ниже физиологической нормы концентрации факторов V и VIII. Остальные факторы и показатели оставались в пределах физиологической нормы. Существенных различий в показателях между образцами плазмы, инактивированной различными методами, не выявлено [56].

Интерес представляет сравнение двух видов плазмы (сухой и замороженной) одного и того же производителя после одинаковой редукции патогенов методом СД (OctaplasLG и OctaplasLG Lyo). После оттаивания OctaplasLG и регидратации OctaplasLG Lyo концентрация коагуляционных факторов, антитромбина III, протеина C, плазминогена в них оставалась в пределах референсных значений, хотя при этом в сравнении с СЗП, не подвергавшейся СД обработке, была больше активность факторов II, VIII, XI и ниже XII [36]. Активность фактора VIIa, так же как и содержание тромбин-антитромбиновых комплексов, D-димера, были сопоставимы в OctaplasLG, OctaplasLG Lyo и СЗП, что свидетельствует о том, что в процессе замораживания и высушивания плазмы не происходило активации фактора VII свертывания. В процессе высушивания не отмечено активации и системы комплемента, поскольку C1q, C3 и C4 были в обоих видах solvent-детергентной плазмы сопоставимы. В то же время вариабельность параметров свертывающей системы от лота к лоту у OctaplasLG и OctaplasLG Lyo была меньше, чем у СЗП. Можно предполагать, что это происходит за счет пулирования и таким образом усреднения концентрации [36].

Клиническая эффективность сухой плазмы

В ранней работе, опубликованной в 1993 г., когда еще не было массового применения концентратов фактора VIII, Т. Krutvacho и соавт. [57] сравнили эффективность ЛП и СЗП, переливаемых в дозе 12 мл/кг

для лечения эпизодов кровотечений у больных гемофилией, в 16 случаях применяли ЛП и в 12 случаях — СЗП. Геморрагический синдром эффективно контролировался как ЛП, так и СЗП. Зарегистрировали повышение активности фактора VIII на $14,1 \pm 5,3\%$ спустя 30 мин после трансфузии ЛП и на $12,1 \pm 3,7\%$ после СЗП. Не было серьезных осложнений после трансфузий. Авторы [57] сделали вывод, что ЛП может служить альтернативой СЗП при лечении больных гемофилией.

Конечно, сейчас никто плазму для лечения больных гемофилией не применяет, для этого есть плазматические и рекомбинантные концентраты факторов свертывания. Основное показание к применению сухой плазмы в гражданской медицине — это применение в экстренных ситуациях при травме. И здесь возникает вопрос — когда, как, на каком этапе? Какова ее эффективность? В России применение компонентов крови возможно только в условиях медицинского стационара. Однако если сухая плазма становится универсальной, т.е. не надо учитывать группы крови, патогенредуцированной, вследствие пулирования в ней достигаются небольшие отклонения содержания факторов, то ее можно будет приравнять к препаратам, а не к компонентам крови. Тогда возникает вопрос о возможности ее применения на догоспитальном этапе. Появились работы, в которых анализируется эффективность применения сухой плазмы на догоспитальном этапе.

В исследование RePHILL [58], проведенное с 2016 по 2022 г., были включены 432 больных с травмой, 209 из которых получали на догоспитальном этапе трансфузии до 2 доз эритроцитов + 2 дозы LyoPlas, а 223 больных — 2 дозы эритроцитов и 4 пакета по 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Смертность между группами значимо не различалась (64 и 65 %, $p = 0,966$).

В исследовании PREHO-PLYO [59], проведенном с 2016 по 2019 г., были проанализированы 134 больных с геморрагическим шоком, которые были рандомизированы на 2 группы в зависимости от тактики инфузионной терапии на догоспитальном этапе: 64 больных получили 0,9 % раствор натрия хлорида (контрольная группа) и 68 — ЛП (группа лечения). Оценивали международное нормализованное отношение при поступлении в стационар, различия в котором оказались незначимыми (1,21 против 1,20, $p = 0,88$).

В австралийском исследовании [60], проведенном в 2021 г., оценили эффективность ЛП при транспортировке больных с травмой на вертолете, которая длилась в среднем 92,5 мин. Больные были рандомизированы на получивших 2 дозы ЛП (LyoPlas) (9 человек) либо получивших стандартную терапию без плазмы (911 человек). Смертность в течение 24 часов оказалась ниже в группе ЛП (11,1 %), чем в группе стандартной

терапии (45,4 %) (относительный риск 0,24; 95 % доверительный интервал 0,03–1,73).

Эти три работы были критически проанализированы W.P. Sheffield и соавт. [25]. Однозначного вывода о необходимости применения сухой плазмы на догоспитальном этапе в течение первых 40–90 мин не сделано. Вреда не принесет, однако есть ли польза? Для ответа на этот вопрос нужны дальнейшие исследования.

На госпитальном этапе трансфузии плазмы являются одним из распространенных методов лечения травматической коагулопатии. Анализируя эффективность сухой плазмы, целесообразно сравнить ее как с кристаллоидными растворами, так и с СЗП, которая может в этой ситуации рассматриваться как «золотой стандарт».

В открытое рандомизированное исследование [61] были включены 48 больных с травматической коагулопатией, которых рандомизировали на получавших ЛП (FLyP) ($n = 24$) и получавших СЗП ($n = 24$). Через 45 минут после рандомизации в группе ЛП у больных была выше концентрация фибриногена в плазме крови (разница 0,29 г/л, 95 % ДИ 0,08–0,49), короче протромбиновое время, выше активность факторов V ($53,17 \pm 26,00$ % против $32,83 \pm 23,00$ %, $p < 0,001$) и II ($59,35 \pm 21,00$ % против $43,83 \pm 16,00$ %, $p < 0,001$). Эти различия сохранялись в течение 6 ч. Разница в смертности была незначима: в группе ЛП 22 %, в группе СЗП 29 % ($p = 0,56$). Таким образом, ЛП позволяла быстрее и более выражено повысить концентрацию фибриногена и улучшить коагулогические параметры по сравнению с СЗП. Для выполнения трансфузии ЛП, с учетом выполнения регидратации, требуется 20–25 мин, в то время как для СЗП, с учетом оттаивания, — 70–145 мин. [62].

В систематическом обзоре [63], в который были включены 9 исследований, результаты которых опубликованы с 1980 по 2018 г., оценена эффективность ЛП. В качестве первичного результата был выбран показатель смертности. В 3 из 9 исследований были группы сравнения, из них одно было рандомизированным, 6 исследований были неконтролируемыми. Всего было проанализировано 606 больных, получивших ЛП, и 72 больных, получивших другие трансфузии. В 2 исследованиях сравнили эффективность ЛП со СЗП и не нашли различий в 30-дневной смертности между группами (соответственно, 29 % против 29 % и 26 % против 34 %). Полученные данные не позволили авторам сделать однозначный вывод о рекомендации либо же об отказе от переливания ЛП, требуются дальнейшие исследования.

По параметрам качества, эффективности и безопасности применение ЛП не уступает СЗП [43]. Трансфузии отечественной «Лиоплазмы®» в условиях чрезвычайных ситуаций позволяли быстро эвакуировать пострадавших [23]. Показана эффективность

трансфузий «Лиоплазмы®» при коррекции коагулопатии у ожоговых больных [64].

Сухая плазма при травматических повреждениях мозга

Нейропротективное действие сухой плазмы показано в основном в экспериментах на животных, причем обычно в сравнении с кристаллоидными растворами. В экспериментах на свиньях было показано, что трансфузии ЛП оказывают нейропротективное действие при травме мозга. У животных, которым переливали ЛП, по сравнению с теми, кому переливали 0,9 % раствор натрия хлорида, был меньше выражен неврологический дефицит и быстрее восстанавливались неврологические функции, хотя степень повреждения мозга, оцененная с помощью магнитно-резонансной томографии, не различалась [65]. В другой экспериментальной модели повреждения мозга было показано, что по сравнению с инфузией 0,9 % раствора натрия хлорида трансфузия ЛП или СЗП через 6 ч приводит к уменьшению размера повреждения на 50 % и уменьшению отека мозга на 54 % [66]. Можно предположить, что такое действие ЛП и СЗП по сравнению с физиологическим раствором обусловлено онкотическим эффектом, что приводит к уменьшению отека мозга. К сожалению, нет исследований, в которых была бы оценена эффективность сухой плазмы у нейрохирургических больных.

Сухая плазма при лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП)

Можно предположить, что сухая плазма будет эффективнее, чем СЗП, в лечении ТТП [67]. В сухой плазме снижено содержание фактора фон Виллебранда, а содержание металлопротеазы ADAMTS13 остается таким же и даже выше, чем в СЗП, что выгодно использовать для лечения ТТП, которое характеризуется избыточным количеством мультимеров фактора фон Виллебранда и сниженной активностью ADAMTS13 [68]. Европейские медицинские власти одобрили применение ЛП OctaplasLG Lyo (Octapharma) для проведения терапевтического плазмообмена у больных ТТП [69].

Сухая плазма при COVID-19

Нашла свое место сухая плазма и в лечении больных COVID-19. Была сравнена *in vitro* ЛП, изготовленная из СЗП доноров до пандемии COVID-19 (прековидная ЛП) и реконвалесцентов COVID-19 (реконвалесцентная ЛП) [70]. Не выявлено различий в параметрах РОТЭМ, концентрации фибриногена, D-димера, активности антитромбина III, факторов V, VIII, протейна C.

Концентрированная сухая плазма

В отличие от СЗП сухую плазму можно регидратировать в меньшем по сравнению с исходным объеме, получая тем самым концентрированную плазму, содержащую факторы свертывания в большей концентрации. При регидратации СВП лишь на треть ($1/3 \times \text{СВП}$) от объема плазмы, из которой она была изготовлена, в ней было значимо выше концентрация фибриногена (245 ± 11 мг/дл против 84 ± 8 мг/дл), активность факторов свертывания II ($32 \pm 5\%$ против $15 \pm 3\%$), VII ($25 \pm 4\%$ против $9 \pm 1\%$), IX ($309 \pm 34\%$ против $190 \pm 13\%$), но ниже активность протеина С ($51 \pm 2\%$ против $56 \pm 2\%$), выше протеина S ($13 \pm 1\%$ против $10 \pm 0\%$), при этом показатели протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени были больше в концентрированной плазме, чем исходной плазме, из которой концентрированная плазма была изготовлена (соответственно, $16,8 \pm 1$ с против $14 \pm 0,4$ с и 41 ± 5 с против 28 ± 2 с) [71].

Концентрированная ЛП отличается от полностью регидратированной ЛП по своему электролитному составу, осмолярности и концентрации альбумина. Установлено [38], что 50% ЛП по сравнению со 100% ЛП имеет большую осмолярность (621 ± 118 осмоль/л против 329 ± 44 осмоль/л), выше концентрацию калия ($9,2 \pm 4,7$ ммоль/л против $4,7 \pm 1,3$ ммоль/л), натрия (297 ± 48 ммоль/л против 171 ± 22 ммоль/л), хлора (139 ± 30 ммоль/л против 80 ± 14 ммоль/л), кальция ($11,0 \pm 2,5$ ммоль/л против $6,5 \pm 0,9$ ммоль/л), альбумина ($2,0 \pm 0,3$ ммоль/л против $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л), но такой же pH ($7,11 \pm 0,11$ ммоль/л против $7,18 \pm 0,08$ ммоль/л).

На сколько можно безопасно «сконцентрировать», а точнее — «недерегидратировать» сухую плазму? Возможно ли проведение с ее помощью малообъемной реанимации? На этот вопрос в эксперименте попытались ответить Т. Н. Лее и соавт. [72]. У подопытных свинок воспроизвели модель геморрагического шока путем кровопускания 60% объема циркулирующей крови. Возмещение кровопотери осуществляли ЛП, регидратированной либо на 100% (100% ЛП), либо на 50% (50% ЛП) от оригинального объема плазмы, из которого была произведена ЛП. Регидратация 50% ЛП занимала всего 3 минуты. Объем перелитой 100% ЛП соответствовал объему кровопотери. Количество перелитых доз 50% ЛП было такое же, как и 100% ЛП, но, соответственно, объем был меньше. Объем 100% ЛП составил $1,5 \pm 0,03$ л, а 50% ЛП — $0,73 \pm 0,05$ л. Несмотря на различия в объемах перелитой ЛП, не было значимых различий между группами в гемодинамических параметрах (частота сердечных сокращений, среднее АД), в концентрации сывороточного лактата, гематокрита, концентрации всех электролитов и pH остались в пределах физиологической нормы и не различались между группами, как и показатели тромбоэластограммы (время реак-

ции, угол и максимальная амплитуда), а также величина МНО. Авторы сделали вывод о возможности и безопасности проведения малообъемного возмещения кровопотери с помощью концентрированной сухой плазмы [72].

В другом эксперименте изучили, приводит ли трансфузия концентрированной сухой плазмы к объемной перегрузке [73]. Для этого крысам, у которых была воспроизведена модель сердечной недостаточности, переливали плазму (контрольная группа), стандартно регидратированную ЛП и концентрированную гипертоническую ЛП, регидратированную в 2 раза меньшим объемом. Не выявлено значимых различий в величине конечного диастолического давления в левом желудочке, а также в маркерах легочного повреждения (масса легких, гистопатологические изменения) у экспериментальных животных всех трех групп. Таким образом, переливание концентрированной плазмы не приводит к циркуляторной перегрузке.

В экспериментальной модели геморрагического шока у морских свинок трансфузии концентрированной ЛП и концентрированной ЛП, обогащенной тромбоцитами, по сравнению с трансфузиями ЛП приводили к большему повышению АД и сердечного выброса, оказывали позитивное влияние на избыток оснований, концентрацию креатинина сыворотки, показатели РОТЭМ и параметры коагуляции [74].

В экспериментах на мышах трансфузии $1/3 \times \text{СВП}$, $1 \times \text{СЗП}$, а также $1 \times \text{ЛП}$ быстро корригировали протромбиновое время, а также максимальную амплитуду тромбоэластограммы при лечении коагулопатии, вызванной острой массивной кровопотерей вследствие травмы [71]. Раствор $1/3 \times \text{СВП}$ является гипертоническим и гиперосмотическим, что оказывает одновременно и волевическое действие. После трансфузии $1/3 \times \text{СВП}$ артериальное давление у животных в первые минуты после трансфузии хотя и было меньше, чем у животных, получивших $1 \times \text{СЗП}$ и $1 \times \text{ЛП}$, что можно объяснить меньшим объемом, уже через 1 час повысилось и сравнялось с показателями давления у животных, получивших $1 \times \text{СЗП}$ и $1 \times \text{ЛП}$, и оставалось таковым на протяжении 4 часов [71].

При сравнении *in vitro* гемостатического потенциала СЗП с ЛП регидратированной до оригинального объема в 200 мл, а также с меньшей регидратацией (100 и 50 мл, т.е. концентрированной в 2 и 4 раза), было установлено, что хотя коагуляционный потенциал и увеличивался с увеличением концентрации плазмы, генерация тромбина оставалась прежней, что авторы объясняют сохранением баланса между основными прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами [75]. Это отличает концентрированную сухую плазму от концентратов факторов протромбинового комплекса, в которые специально добавляю-

ся те или иные антикоагулянты, чтобы уменьшить их тромбогенность, например гепарин и протеин С в препарате «Октаплекс» (Octapharma, Австрия) или гепарин и антитромбин III в препарате «Протромплекс» (Takeda Pharmaceuticals, Австрия) [76]. Следовательно, можно ожидать, что концентрированная сухая плазма будет менее тромбогенна, чем концентраты факторов протромбинового комплекса.

Экономическая целесообразность

Несмотря на то что производство ЛП требует дополнительных затрат, они сопоставимы и экономически оправданы по сравнению с производством СЗП, если учитывать значительные совокупные затраты на хранение, логистику и применение СЗП [77, 78]. По данным Департамента здравоохранения Южной Африки [77], экономия при производстве ЛП включает в себя компактное хранение при комнатной температуре, длительность хранения (2 года и более), простую транспортировку сухой плазмы, не требующей, в отличие от СЗП, холодовой цепи, а также наличия оборудования для оттаивания на месте применения. Кроме того, регидратация ЛП происходит значительно быстрее, чем оттаивание плазмы, что является значительным преимуществом в случае необходимости экстренного применения. По данным американских авторов, фактором, уменьшающим стоимость, является также редукция патогенов, в частности, обработка сольвент-детергентом, которая позволяет уменьшить количество побочных реакций, обусловленных трансфузиями, для лечения которых также требуются капиталовложения [78].

Литература

1. Ward G.R. Transfusion of plasma. *Br Med J.* 1918;1(2984):301.
2. Strumia M.M., Wagner J.A., Monaghan J.F. The intravenous use of serum and plasma, fresh and preserved. *Ann Surg.* 1940; 111(4): 623–9.
3. Schmidt P.J. The plasma wars: A history. *Transfusion.* 2012; 52(SUPPL. 1): 2–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03689.x.
4. Elliott J. A preliminary report of a new method of blood transfusion. *South Med Surg.* 1936; 97: 7–10.
5. Elliott J., Busby C.F., Tatum W.L. Some factors and observations on preparation and preservation of dilute plasma. *JAMA.* 1940; 115(2): 1006–8. DOI: 10.1001/jama.1940.02810380036008.
6. Zaza M., Kalkwarf K., Holcomb J.B. Dried Plasma. In: Spinella PC, editor. *Damage Control Resuscitation: Identification and Treatment of Life-Threatening Hemorrhage.* Springer Nature; 2019. P. 145–262. DOI: 10.1007/978-3-030-20820-2.
7. Mahoney E.B. A study of experimental and clinical shock with special reference to its treatment by the intravenous injection of preserved plasma. *Arch Surg.* 1938; 108: 178–93.
8. Thompson W., Ravdin I., Rhoads J., et al. Use of lyophile plasma in correction of Hypoproteinemia, and prevention of wound disruption. *Arch Surg.* 1938; 36: 509–18.
9. Pusateri A.E., Given M.B., Schreiber M.A., et al. Dried plasma: State of the science and recent developments. *Transfusion.* 2016; 56(April): S128–39. DOI:10.1111/trf.13580.

Современные технологии позволили усовершенствовать на новых принципах ранее разработанные отечественные лиофилизаторы камерного типа. Удельная стоимость 1 грамма отечественной «Лиоплазмы®» оценивается в 1000 руб., зарубежных аналогов — 6000–9000 руб. [43].

Таким образом, сухая плазма (лиофилизированная или высушенная методом распыления) позволяет быстро оказать трансфузиологическую помощь при коагулопатиях и массивных кровотечениях, особенно когда имеются серьезные логистические трудности с доставкой СЗП. При угрожающих жизни кровотечениях все решают минуты. В таких условиях сухая плазма, по образному выражению Mark Popovsky и Nathan White [79], — «мост из крови». При этом остается ряд нерешенных вопросов. В нормативной документации по трансфузиологии не определены показания для трансфузии лиофилизированной, спрей высушенной плазмы, патогенредуцированной плазмы.

В то же время в России существует целый ряд проблем по применению сухой плазмы: не налажено производство сухой плазмы из патогенредуцированной плазмы, что не позволяет делать ее из больших пулов, нет производства универсальной плазмы, регидратация сухой плазмы возможна только физиологическим раствором и невозможна стерильной водой, что ведет к гиперосмолярности получаемой плазмы, не прописано в отечественных нормативных документах применение концентрированной плазмы, не разрешено применение сухой плазмы на догоспитальном этапе, даже в чрезвычайных ситуациях. Все эти вопросы требуют своего решения.

References

1. Ward G.R. Transfusion of plasma. *Br Med J.* 1918; 1(2984): 301.
2. Strumia M.M., Wagner J.A., Monaghan J.F. The intravenous use of serum and plasma, fresh and preserved. *Ann Surg.* 1940; 111(4): 623–9.
3. Schmidt P.J. The plasma wars: A history. *Transfusion.* 2012; 52(SUPPL. 1): 2–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03689.x.
4. Elliott J. A preliminary report of a new method of blood transfusion. *South Med Surg.* 1936; 97: 7–10.
5. Elliott J., Busby C.F., Tatum W.L. Some factors and observations on preparation and preservation of dilute plasma. *JAMA.* 1940; 115(2): 1006–8. DOI: 10.1001/jama.1940.02810380036008.
6. Zaza M., Kalkwarf K., Holcomb J.B. Dried Plasma. In: Spinella PC, editor. *Damage Control Resuscitation: Identification and Treatment of Life-Threatening Hemorrhage.* Springer Nature; 2019. P. 145–262. DOI: 10.1007/978-3-030-20820-2.
7. Mahoney E.B. A study of experimental and clinical shock with special reference to its treatment by the intravenous injection of preserved plasma. *Arch Surg.* 1938; 108: 178–93.
8. Thompson W., Ravdin I., Rhoads J., et al. Use of lyophile plasma in correction of Hypoproteinemia, and prevention of wound disruption. *Arch Surg.* 1938; 36: 509–18.
9. Pusateri A.E., Given M.B., Schreiber M.A., et al. Dried plasma: State of the science and recent developments. *Transfusion.* 2016; 56(April): S128–39. DOI: 10.1111/trf.13580.

10. Филатов А.Н., Богомолова Л.Г., Андрианова И.Г. Сухая плазма крови и ее применение с лечебной целью. Л.: Медицина; 1964. 144 с.
11. Чечеткин А.В., Алексеева Н.Н., Старицына Н.Н. и др. Производство и применение лиофилизированной плазмы: исторические аспекты и современное состояние. Трансфузиология. 2018; 19(4): 67–80.
12. Singh K., Peng H.T., Moes K., et al. Past meets present: Reviving 80-year-old Canadian dried serum from World War II and its significance in advancing modern freeze-dried plasma for prehospital management of haemorrhage. Br J Haematol. 2024; 204(4): 1515–22. DOI: 10.1111/bjh.19298.
13. Moore M.A., Beckett A. A brief history of Canadian freeze-dried blood products: Ingenuity, collaboration, and leadership. J Mil Veteran Fam Heal. 2022; 8(s2): 115–22. DOI: 10.3138/jmvfh-2022-0117.
14. Pusateri A.E., Weiskopf R.B. Dried Plasma for Trauma Resuscitation. In: Moore HB, Moore EE, Neal DM, editors. Trauma Induced Coagulopathy. Second. Aurora, Pittsburgh, Denver: Springer; 2021. P. 705–18. DOI: 10.1007/978-3-030-53606-0.
15. Daban J., Clapson P., Ausset S., et al. Freeze dried plasma: a French army specialty. Crit Care. 2010; 14: 412.
16. Esnault P., Cungi P.J., Romanat P.E., et al. Transfusion sanguine en opération extérieure. Expérience à l'hôpital médico-chirurgical de Kaboul. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32(10): 670–5. DOI: 10.1016/j.annfar.2013.06.007.
17. Sailliol A., Martinaud C., Cap A.P., et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. Transfusion. 2013; 53(SUPPL. 1): 65S-71S. DOI: 10.1111/trf.12038.
18. Py N., Pons S., Boye M., et al. An observational study of the blood use in combat casualties of the French Armed Forces, 2013–2021. Transfusion. 2023; 63(1): 69–82. DOI: 10.1111/trf.17193.
19. Cuenca C.M., Charny G., Schauer S.G. Freeze Dried Plasma Administration Within the Department of Defense Trauma Registry. J Spec Oper Med. 2020; 20(1): 43–5. DOI: 10.55460/N7HJ-PSME.
20. Усов С.А., Шмидт Т.В., Евсеев С.Л. Не поддающиеся компрессии кровотечения при боевой травме: обзор современных тенденций в оказании помощи и потенциал подразделений сил специального назначения войск. Военно-правовые и гуманитарные науки Сибири. 2021; 8(2): 31–9.
21. Ровенских Д.Н., Усов С.А. Догоспитальная помощь при травматическом геморрагическом шоке: уроки современной войны (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2021; 5: 32–40. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-32-40.
22. Зайцев Д.В., Любимов М.Д., Высочин И.В. и др. Особенности обеспечения ограниченного контингента ВС РФ средствами для проведения гемотрансфузионной терапии. В кн: «Прикладные вопросы военной медицины. Материалы Всероссийской межведомственной научно-практической конференции». Санкт-Петербург; 2021.
23. Зайцев Д.В., Федоров К.С., Любимов М.Д. и др. Особенности оказания трансфузиологической помощи пострадавшим на этапах эвакуации. В кн: «Тезисы доклада на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина катастроф — 2023». Москва; 2023.
24. Bux J., Dickhörner D., Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. Transfusion. 2013; 53(12): 3203–9. DOI: 10.1111/trf.12191.
25. Sheffield W.P., Singh K., Beckett A., et al. Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review. Transfus Med Rev. 2024; 38(1): 150807. DOI: 10.1016/j.tmr.2023.150807.
26. Peng H.T., Singh K., Rhind S.G., et al. Dried Plasma for Major Trauma: Past, Present, and Future. Life. 2024; 14(5):619. DOI: 10.3390/life14050619.
27. Справочник Видаль 2022. Лекарственные препараты в России. Видаль рус.; 2022. 1120 с.
10. Filatov A.N., Bogomolov L.G. Andrianova I.G. Dried blood plasma and its use for treatment. Leningrad. Meditsina; 1964. 144 p. (In Russian).
11. Chechetkin A.V., Alekseeva N.N., Staritsyna N.N. et al. The production and use of lyophilized plasma: historical aspects and current status. Transfusiologiya. 2018; 19(4): 67–80 (In Russian).
12. Singh K., Peng H.T., Moes K., et al. Past meets present: Reviving 80-year-old Canadian dried serum from World War II and its significance in advancing modern freeze-dried plasma for prehospital management of haemorrhage. Br J Haematol. 2024; 204(4): 1515–22. DOI: 10.1111/bjh.19298.
13. Moore M.A., Beckett A. A brief history of Canadian freeze-dried blood products: Ingenuity, collaboration, and leadership. J Mil Veteran Fam Heal. 2022; 8(s2): 115–22. DOI: 10.3138/jmvfh-2022-0117.
14. Pusateri A.E., Weiskopf R.B. Dried Plasma for Trauma Resuscitation. In: Moore HB, Moore EE, Neal DM, editors. Trauma Induced Coagulopathy. Second. Aurora, Pittsburgh, Denver: Springer; 2021. P. 705–18. DOI: 10.1007/978-3-030-53606-0.
15. Daban J., Clapson P., Ausset S., et al. Freeze dried plasma: a French army specialty. Crit Care. 2010; 14: 412.
16. Esnault P., Cungi P.J., Romanat P.E., et al. Transfusion sanguine en opération extérieure. Expérience à l'hôpital médico-chirurgical de Kaboul. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32(10): 670–5. DOI: 10.1016/j.annfar.2013.06.007.
17. Sailliol A., Martinaud C., Cap A.P., et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. Transfusion. 2013; 53(SUPPL. 1). DOI: 10.1111/trf.12038.
18. Py N., Pons S., Boye M., et al. An observational study of the blood use in combat casualties of the French Armed Forces, 2013–2021. Transfusion. 2023; 63(1): 69–82. DOI: 10.1111/trf.17193.
19. Cuenca C.M., Charny G., Schauer S.G. Freeze Dried Plasma Administration Within the Department of Defense Trauma Registry. J Spec Oper Med. 2020; 20(1): 43–5. DOI: 10.55460/N7HJ-PSME.
20. Usov S.A., Schmidt T.V., Evseev S.L. Non compressible hemorrhages in combat casualties: modern care trends review and national guard troops special forces units' potential. Voenno-pravovie I humanitarnie nauki Sibiri. 2021; 8(2): 31–9 (In Russian).
21. Rovenskikh D.N., Usov S.A. Pre-hospital management of traumatic hemorrhagic shock: lessons of modern warfare (a literature review). Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2021; 5: 32–40 (In Russian). DOI: 10.20333/25000136-2021-5-32-40.
22. Zajcev D.V., Lubimov M.D., Vy'sochin I.V., et al. Features of providing a limited contingent of the RF Armed Forces with means for conducting blood transfusion therapy. In: Prikladnie voprosy voennoy neditziny. Materialy Vserossiyskoy mezvedomstvennoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Saint Peterburg, 2021 (In Russian).
23. Zajcev D.V., Fedorov K.S., Lubimov M.D., et al. Features of providing transfusiological assistance to victims at the stages of evacuation. In: Abstracts of the report at the All-Russian scientific and practical conference with international participation "Disaster Medicine — 2023". Moscow; 2023 (In Russian).
24. Bux J., Dickhörner D., Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. Transfusion. 2013; 53(12): 3203–9. DOI: 10.1111/trf.12191.
25. Sheffield W.P., Singh K., Beckett A., et al. Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review. Transfus Med Rev. 2024; 38(1): 150807. DOI: 10.1016/j.tmr.2023.150807.
26. Peng H.T., Singh K., Rhind S.G., et al. Dried Plasma for Major Trauma: Past, Present, and Future. Life. 2024; 14(5). DOI: 10.3390/life14050619.
27. Vidal Directory 2022. Medicines in Russia. Ed by Tolmacheva E.A. Vidal Rus. 2022. 1120 p. (In Russian).

28. Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». 2019.
29. Берковский А.Л., Гурвиц И.Д., Астрелина Т.А. и др. Отечественная лиофилизированная плазма Лиоплазма® для коррекции кровопотери. Тромбоз, гемостаз и реология. 2024; 1: 19–20.
30. Высочин И.В., Саркисов И.Ю., Саркисов А.И. и др. Инновационная отечественная технология получения лиофилизированной плазмы. Трансфузиология. 2022; 23(2): 48–9.
31. Booth G.S., Lozier J.N., Nghiem K., et al. SPRAY: Single Donor Plasma Product For Room Temperature Storage. *Transfusion*. 2012; 52(4): 828–33. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03419.x.SPRAY.
32. Isarangkura P.B., Pundhawong S., Pintadit P., et al. Fresh dried plasma: a solution for the shortage of blood products in developing countries. *Ric Clin Lab*. 1987; 17(4): 349–54. DOI: 10.1007/BF02886918.
33. Lee T.H., McCully S.P., McCully B.H., et al. Comparison of the hemostatic efficacy of low-volume lyophilized plasma reconstituted using sterile water, lactated Ringer's, normal saline, and Hextend solutions. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(2): 264–72. DOI: 10.1097/TA.000000000000109.
34. Национальный стандарт РФ. Кровь Донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ Р 53470-2009. 2010. 1–72 с.
35. McCully S.P., Martin D.T., Cook M.R., et al. Effect of ascorbic acid concentrations on hemodynamics and inflammation following lyophilized plasma transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79(1): 30–8. DOI: 10.1097/TA.0000000000000684.
36. Heger A., Gruber G. Frozen and freeze-dried solvent/detergent treated plasma: Two different pharmaceutical formulations with comparable quality. *Transfusion*. 2022; 62(12): 2621–30. DOI:10.1111/trf.17139.
37. Spoerke N., Zink K., Cho S.D., et al. Lyophilized plasma for resuscitation in a swine model of severe injury. *Arch Surg*. 2009; 144(9): 829–34. DOI: 10.1001/archsurg.2009.154.
38. Lee T.H., Van P.Y., Spoerke N.J., et al. The use of lyophilized plasma in a severe multi-injury pig model. *Transfusion*. 2013; 53(SUPPL. 1):72S-79S. DOI: 10.1111/trf.12039.
39. Van P.Y., Hamilton G.J., Kremenevskiy I. V., et al. Lyophilized plasma reconstituted with ascorbic acid suppresses inflammation and oxidative DNA damage. *J Trauma*. 2011; 71(1): 20–5. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182214f44.
40. Жибурт Е.Б. Пути повышения качества отечественных препаратов крови. Ремедиум. 2004; 4: 42–4.
41. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В. и др. Получение лиофилизированной плазмы с сохраненной активностью факторов свертывания. Гематология и трансфузиология. 2016; 61(4): 204–8. DOI: 110.18821/0234-5730/2016-61-4-204-208.
42. FDA. Considerations for the Development of Dried Plasma Products Intended for Transfusion; Guidance for Industry. 2019.
43. Берковский А.Л., Высочин И.В., Саркисов И.Ю. и др. Безопасность и экономический потенциал отечественной лиофилизированной плазмы Лиоплазма® для лечения массивной кровопотери. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(S2): 91–2.
44. Martinaud C., Civadier C., Ausset S., et al. In vitro hemostatic properties of french lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012; 117(2): 339–46. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cdd.
45. Liu Q.P., Carney R., Sohn J., et al. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion*. 2019; 59(2): 707–13. DOI: 10.1111/trf.15035.
28. Decree of the Government of the Russian Federation dated June 22, 2019 No. 797 "On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on the invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation". 2019. (In Russian).
29. Berkovskiy A.L., Gurvits I.D., Astrelina T.A., et al. Domestic lyophilized plasma Lioplasma® for the correction of blood loss. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2024; 1: 19–20 (In Russian).
30. Vy'sochin I.V., Sarkisov I. Yu, Sarkisov A.I. et al. Innovative domestic technology for producing lyophilized plasma. *Transfusiologiya*. 2022; 23(2): 48–9 (In Russian).
31. Booth G.S., Lozier J.N., Nghiem K., et al. SPRAY: Single Donor Plasma Product For Room Temperature Storage. *Transfusion*. 2012; 52(4): 828–33. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03419.x.SPRAY.
32. Isarangkura P.B., Pundhawong S., Pintadit P., et al. Fresh dried plasma: a solution for the shortage of blood products in developing countries. *Ric Clin Lab*. 1987; 17(4): 349–54. DOI:10.1007/BF02886918.
33. Lee T.H., McCully S.P., McCully B.H., et al. Comparison of the hemostatic efficacy of low-volume lyophilized plasma reconstituted using sterile water, lactated Ringer's, normal saline, and Hextend solutions. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(2): 264–72. DOI:10.1097/TA.000000000000109.
34. National standard of the Russian Federation. Donor blood and its components. Guidelines for the use of donor blood components.. GOST P 53470-2009. 2010. 1–72p. (In Russian).
35. McCully S.P., Martin D.T., Cook M.R., et al. Effect of ascorbic acid concentrations on hemodynamics and inflammation following lyophilized plasma transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79(1): 30–8. DOI:10.1097/TA.0000000000000684.
36. Heger A., Gruber G. Frozen and freeze-dried solvent/detergent treated plasma: Two different pharmaceutical formulations with comparable quality. *Transfusion*. 2022; 62(12): 2621–30. DOI:10.1111/trf.17139.
37. Spoerke N., Zink K., Cho S.D., et al. Lyophilized plasma for resuscitation in a swine model of severe injury. *Arch Surg*. 2009; 144(9): 829–34. DOI:10.1001/archsurg.2009.154.
38. Lee T.H., Van P.Y., Spoerke N.J., et al. The use of lyophilized plasma in a severe multi-injury pig model. *Transfusion*. 2013; 53(SUPPL. 1). DOI:10.1111/trf.12039.
39. Van P.Y., Hamilton G.J., Kremenevskiy I. V., et al. Lyophilized plasma reconstituted with ascorbic acid suppresses inflammation and oxidative DNA damage. *J Trauma*. 2011; 71(1): 20–5. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182214f44.
40. Zhiburt E.B. Ways to improve the quality of domestic blood products. *Remedium*. 2004; 4: 42–4 (In Russian).
41. Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., et al. Preparing lyophilized plasma with the preserved activity of coagulation factors. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2016; 61(4): 204–8 (In Russian). DOI: 110.18821/0234-5730/2016-61-4-204-208.
42. FDA. Considerations for the Development of Dried Plasma Products Intended for Transfusion; Guidance for Industry, 2019.
43. Berkovskiy A.L., Vy'sochin I.V., Sarkisov I.Yu, et al. Safety and economic potential of Russian lyophilized plasma Lioplasma® for treatment massive hemorrhage. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2024; 69(S2): 91–2. (In Russian)
44. Martinaud C., Civadier C., Ausset S., et al. In vitro hemostatic properties of french lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012; 117(2): 339–46. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cdd.
45. Liu Q.P., Carney R., Sohn J., et al. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion*. 2019; 59(2): 707–13. DOI: 10.1111/trf.15035.

46. Zur M., Glassberg E., Gorenbein P., et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019; 59(11): 3485–90. DOI: 10.1111/trf.15533.
47. Зайцев Д.В., Любимов М.Д., Высочин И.В. и др. Сохранность лиофилизированной плазмы при транспортировке в странах с жарким климатом. Прикладные вопросы военной медицины. (СПб, 22–23 сентября 2021 г.). 2021; 225–6.
48. Raster J., Jacob M., Greinacher A., et al. Plasma Isoagglutinin Depletion for Blood Group Independent Plasma Transfusion. *Transfus Med Hemother*. 2022; 49(5): 280–7. DOI: 10.1159/000521217.
49. Solheim B.G. Universal pathogen-reduced plasma in elective open-heart surgery and liver resection. *Clin Med Res*. 2006; 4(3): 209–17. DOI: 10.3121/cmr.4.3.209.
50. Heger A., Brandstätter H., Prager B., et al. Universal pooled plasma (Uniplas®) does not induce complement-mediated hemolysis of human red blood cells in vitro. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52(1): 128–35. DOI: 10.1016/j.transci.2013.04.039.
51. Malloy W.W., Ananou A.B., DeVan M.L., et al. An in-Vitro Analysis of the Hemostatic Properties of Universal Whole Blood and Plasma Manufactured with the Hemodefend™ Adsorber Device. *Transfusion*. 2020; 69(S5): 31A.
52. Приказ Минздрава РФ от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “трансфузиология”».
53. Liunbruno G.M., Franchini M. Solvent/detergent plasma: pharmaceutical characteristics and clinical experience. *J Thromb Haemost*. 2015; 39(1): 118–28. DOI: 10.1007/s11239-014-1086-1.
54. Lozano M., Cid J., Müller T.H. Plasma treated with methylene blue and light: clinical efficacy and safety profile. *Transfus Med Rev*. 2013; 27(4): 235–40. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.08.001.
55. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Коденев А.Т. и др. Вирусинактивированная плазма для переливания. Почему хороший продукт медленно внедряется? Вестник Росздравнадзора. 2009; 4: 13–7.
56. Кривов И.А., Рагимов А.А., Салимов Э.Л. Сравнение влияния процесса лиофилизации на показатели плазменного гемостаза в вирусинактивированной плазме крови человека, инактивированной двумя различными методами. Национальная ассоциация ученых. 2022; 84: 33–8. DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2022.1.84.639.
57. Krutvacho T., Chuansumrit A., Isarangkura P., et al. Response of hemophilia A with bleeding to fresh dry plasma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993; 24(Suppl 1): 169–73.
58. Crombie N., Doughty H.A., Bishop J.R.B., et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022; 9(4): e250–61. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00040-0.
59. Jost D., Lemoine S., Lemoine F., et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(7): E2223619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23619.
60. Mitra B., Meadley B., Bernard S., et al. Pre-hospital freeze-dried plasma for critical bleeding after trauma: A pilot randomized controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2023; 30(10): 1013–9. DOI: 10.1111/acem.14745.
61. Garrigue D., Godier A., Glacet A., et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(3): 481–9. DOI: 10.1111/jth.13929.
62. Nguyen C., Bordes J., Cungi P.J., et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and
46. Zur M., Glassberg E., Gorenbein P., et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019; 59(11): 3485–90. DOI: 10.1111/trf.15533.
47. Zajcev D.V., Lubimov M.D., Vy'sochin I.V. et al. Safety of lyophilized plasma during transportation in countries with a hot climate. *Prikladnye voprosy voennoy mediyisy*. (SPb) 2021; 225–56 (In Russian).
48. Raster J., Jacob M., Greinacher A., et al. Plasma Isoagglutinin Depletion for Blood Group Independent Plasma Transfusion. *Transfus Med Hemother*. 2022; 49(5): 280–7. DOI: 10.1159/000521217.
49. Solheim B.G. Universal pathogen-reduced plasma in elective open-heart surgery and liver resection. *Clin Med Res*. 2006; 4(3): 209–17. DOI: 10.3121/cmr.4.3.209.
50. Heger A., Brandstätter H., Prager B., et al. Universal pooled plasma (Uniplas®) does not induce complement-mediated hemolysis of human red blood cells in vitro. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52(1): 128–35. DOI: 10.1016/j.transci.2013.04.039.
51. Malloy W.W., Ananou A.B., DeVan M.L., et al. An in-Vitro Analysis of the Hemostatic Properties of Universal Whole Blood and Plasma Manufactured with the Hemodefend™ Adsorber Device. *Transfusion*. 2020; 69(S5): 31A.
52. Order of Ministry of Health of the Russian Federation 28.10.2020 No. 1170n. On approval of the procedure for providing medical care to the population in the field of transfusiology (In Russian).
53. Liunbruno G.M., Franchini M. Solvent/detergent plasma: pharmaceutical characteristics and clinical experience. *J Thromb Haemost*. 2015; 39(1): 118–28. DOI: 10.1007/s11239-014-1086-1.
54. Lozano M., Cid J., Müller T.H. Plasma treated with methylene blue and light: clinical efficacy and safety profile. *Transfus Med Rev*. 2013; 27(4): 235–40. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.08.001.
55. Zhiburt E.B., Gubanov E.B., Kodenev A.T., et al. Viral — inactivated plasma for transfusion. Why is a good product slow to implement. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2009; 4: 13–7 (In Russian).
56. Krivov I.A., Ragimov A.A., Salimov E.L. Comparison of the influence of the lyophilization process on indicators of plasma hemostasis in virus-activated human blood plasma inactivated by two different methods. *National Association of Scientists*. 2022; 84: 33–8 (In Russian). DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2022.1.84.639.
57. Krutvacho T., Chuansumrit A., Isarangkura P., et al. Response of hemophilia A with bleeding to fresh dry plasma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993; 24(Suppl 1): 169–73.
58. Crombie N., Doughty H.A., Bishop J.R.B., et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022; 9(4): e250–61. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00040-0.
59. Jost D., Lemoine S., Lemoine F., et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(7): E2223619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23619.
60. Mitra B., Meadley B., Bernard S., et al. Pre-hospital freeze-dried plasma for critical bleeding after trauma: A pilot randomized controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2023; 30(10): 1013–9. DOI: 10.1111/acem.14745.
61. Garrigue D., Godier A., Glacet A., et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(3): 481–9. DOI: 10.1111/jth.13929.
62. Nguyen C., Bordes J., Cungi P.J., et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion

- early transfusion ratio improvement. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(5):780–5. DOI:10.1097/TA.0000000000001801.
63. Feuerstein S.J., Skovmand K., Møller A.M., et al. Freeze-dried plasma in major haemorrhage: a systematic review. *Vox Sang.* 2020;115(4):263–74. DOI:10.1111/vox.12898.
64. Утлик А.А., Калинин А.Г., Пархоменко М.Н. и др. Применение лиофилизированной плазмы для коррекции нарушений гемостаза. *Трансфузиология.* 2024;25 (2 Приложение 1):77–8.
65. Georgoff P.E., Nikolian V.C., Halaweish I., et al. Resuscitation with Lyophilized Plasma Is Safe and Improves Neurological Recovery in a Long-Term Survival Model of Swine Subjected to Traumatic Brain Injury, Hemorrhagic Shock, and Polytrauma. *J Neurotrauma.* 2017;34(13):2167–75. DOI:10.1089/neu.2016.4859.
66. Halaweish I., Bambakidis T., Nikolian V.C., et al. Early resuscitation with lyophilized plasma provides equal neuroprotection compared with fresh frozen plasma in a large animal survival model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(6):1080–7. DOI:10.1097/TA.0000000000001204.
67. Sheffield W.P., V. Devine D. Rejuvenated and safe: Freeze-dried plasma for the 21st century. *Transfusion.* 2022;62:257–60. DOI: 10.1111/trf.16803.
68. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Шерстнев Ф.С. и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(3): 351–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359.
69. EMA. European authorities approve lyophilised S/D treated plasma octaplasG® for pre-hospital transfusion. Lachen; 2023.
70. Peng H.T., Rhind S.G., Moes K., et al. Freeze-dried plasma: From damage control resuscitation to coronavirus disease 2019 therapy. *Transfusion.* 2022; 62(7): 1408–16. DOI: 10.1111/trf.16947.
71. Shuja F., Finkelstein R.A., Fukudome E., et al. Development and testing of low-volume hyperoncotic, hyperosmotic spray-dried plasma for the treatment of trauma-associated coagulopathy. *J Trauma.* 2011; 70(3): 664–71. DOI: 10.1097/TA.0b013e31820e83be.
72. Lee T.H., Watson K., Fabricant L., et al. Hyperosmolar reconstituted lyophilized plasma is an effective low-volume hemostatic resuscitation fluid for trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(3):369–75. DOI:10.1097/ta.0b013e31829bb67c.
73. Bulle E.B., Klanderman R.B., de Wissel M.B., et al. Can volume-reduced plasma products prevent transfusion-associated circulatory overload in a two-hit animal model? *Vox Sang.* 2023;118(3):185–92. DOI:10.1111/vox.13395.
74. Dufour-Gaume F., Cardona V., Bordone A., et al. Efficacy and safety of novel freeze-dried plasma products in a porcine combat casualty model. *Transfusion.* 2024;(February):1–13. DOI:10.1111/trf.17971.
75. Iapichino G.E., Ponschab M., Cadamuro J., et al. Concentrated lyophilized plasma used for reconstitution of whole blood leads to higher coagulation factor activity but unchanged thrombin potential compared with fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2017;57(7):1763–71. DOI:10.1111/trf.14123.
76. Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(1):78–91. DOI:10.25837/HAT.2018.30.1.008.
77. Health National Department R. of S.A. Price comparison of fresh frozen plasma (FFP) vs lyophilized plasma (FDP). 2019.
78. Huisman E.L., de Silva S.U., de Peuter M.A. Economic evaluation of pooled solvent/detergent treated plasma versus single donor fresh-frozen plasma in patients receiving plasma transfusions in the United States. *Transfus Apher Sci.* 2014; 51(1): 17–24. DOI: 10.1016/j.transci.2014.07.006.
79. Popovsky M.A., White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood “bridge” for life-saving resuscitation. *Transfusion.* 2021; 61(S1): S294–300. DOI: 10.1111/trf.16536.
- and early transfusion ratio improvement. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 84(5): 780–5. DOI: 10.1097/TA.0000000000001801.
63. Feuerstein S.J., Skovmand K., Møller A.M., et al. Freeze-dried plasma in major haemorrhage: a systematic review. *Vox Sang.* 2020; 115(4): 263–74. DOI: 10.1111/vox.12898.
64. Utlik A.A., Kalinin F.G., Parchomenko M.N., et al. The use of lyophilized plasma for correction of hemostasis disturbances. *Transfusiologiya.* 2024; 25(2 Suppl 1): 77–8 (In Russian).
65. Georgoff P.E., Nikolian V.C., Halaweish I., et al. Resuscitation with Lyophilized Plasma Is Safe and Improves Neurological Recovery in a Long-Term Survival Model of Swine Subjected to Traumatic Brain Injury, Hemorrhagic Shock, and Polytrauma. *J Neurotrauma.* 2017; 34(13): 2167–75. DOI: 10.1089/neu.2016.4859.
66. Halaweish I., Bambakidis T., Nikolian V.C., et al. Early resuscitation with lyophilized plasma provides equal neuroprotection compared with fresh frozen plasma in a large animal survival model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81(6): 1080–7. DOI: 10.1097/TA.0000000000001204.
67. Sheffield W.P., V. Devine D. Rejuvenated and safe: Freeze-dried plasma for the 21st century. Vol. 62, *Transfusion.* 2022. P. 257–60. DOI: 10.1111/trf.16803.
68. Galstyan G.M., Gaponova T.V., Sherstnev F.S., et al. Clinical guidelines for cryosupernatant transfusions. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2020; 65(3): 351–9 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359.
69. EMA. European authorities approve lyophilised S/D treated plasma octaplasG® for pre-hospital transfusion. Lachen; 2023.
70. Peng H.T., Rhind S.G., Moes K., et al. Freeze-dried plasma: From damage control resuscitation to coronavirus disease 2019 therapy. *Transfusion.* 2022; 62(7): 1408–16. DOI: 10.1111/trf.16947.
71. Shuja F., Finkelstein R.A., Fukudome E., et al. Development and testing of low-volume hyperoncotic, hyperosmotic spray-dried plasma for the treatment of trauma-associated coagulopathy. *J Trauma.* 2011; 70(3): 664–71. DOI: 10.1097/TA.0b013e31820e83be.
72. Lee T.H., Watson K., Fabricant L., et al. Hyperosmolar reconstituted lyophilized plasma is an effective low-volume hemostatic resuscitation fluid for trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75(3): 369–75. DOI: 10.1097/ta.0b013e31829bb67c.
73. Bulle E.B., Klanderman R.B., de Wissel M.B., et al. Can volume-reduced plasma products prevent transfusion-associated circulatory overload in a two-hit animal model? *Vox Sang.* 2023; 118(3): 185–92. DOI: 10.1111/vox.13395.
74. Dufour-Gaume F., Cardona V., Bordone A., et al. Efficacy and safety of novel freeze-dried plasma products in a porcine combat casualty model. *Transfusion.* 2024; (February): 1–13. DOI: 10.1111/trf.17971.
75. Iapichino G.E., Ponschab M., Cadamuro J., et al. Concentrated lyophilized plasma used for reconstitution of whole blood leads to higher coagulation factor activity but unchanged thrombin potential compared with fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2017; 57(7): 1763–71. DOI: 10.1111/trf.14123.
76. Galstyan G.M. On-label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2018; 63(1): 78–91 (In Russian). DOI:10.25837/HAT.2018.30.1.008.
77. Health National Department R. of S.A. Price comparison of fresh frozen plasma (FFP) vs lyophilized plasma (FDP). 2019.
78. Huisman E.L., de Silva S.U., de Peuter M.A. Economic evaluation of pooled solvent/detergent treated plasma versus single donor fresh-frozen plasma in patients receiving plasma transfusions in the United States. *Transfus Apher Sci.* 2014; 51(1): 17–24. DOI: 10.1016/j.transci.2014.07.006.
79. Popovsky M.A., White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood “bridge” for life-saving resuscitation. *Transfusion.* 2021; 61(S1): S294–300. DOI: 10.1111/trf.16536.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Берковский Арон Леонидович, кандидат биологических наук, директор НПО «Ренам», МБООИ «Общество больных гемофилией»,
e-mail: aron_56@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

Высочин Игорь Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий кабинетом трансфузиологии ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»,
e-mail: i.vysochin@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4452-7862>

Саркисов Артур Игоревич, кандидат технических наук, заместитель генерального директора ООО «Научно-производственное предприятие Биотех-М»,
e-mail: gemospf@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2666-1046>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 11.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Aron L. Berkovskii, Cand. Sci. (Biol.), Head of SPD Renam, Society for Persons with Hemophilia,
e-mail: aron_56@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

Igor V. Vysochin, Cand. Sci. (Med.), Head of the transfusion department, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow region,
e-mail: i.vysochin@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4452-7862>

Artur I Sarkisov, Cand. Sci. (Tech.), Deputy CEO "Biotech-M" Co. Ltd.,
e-mail: gemospf@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2666-1046>

*** Corresponding author**

Received 11 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024