

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-248>

УДК 615.382



ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ ПЛАЗМА ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

С.Е. Зиганшина¹✉, Е.С. Кормщикова¹, Е.Н. Калинина¹, Е.В. Росина¹, Е.А. Коновалова¹, С.В. Игнатьев¹, А.В. Лянгузов¹, О.В. Эйхлер², К.А. Воробьев¹, И.В. Парамонов¹

¹ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства, Киров, Россия

² Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

Введение. В условиях ограниченных возможностей применения свежезамороженной плазмы в экстремальных условиях важны логистические преимущества, которые дает использование лиофилизированной плазмы. Эффективность ее применения зависит от сохранности коагуляционного потенциала в процессе производства.

Цель. Анализ перспективных направлений совершенствования технологий получения лиофилизированной плазмы с использованием международного и отечественного опыта производства, оценки контроля качества и применения гемокомпонента.

Обсуждение. Применяющиеся и доказавшие свою эффективность и безопасность коммерческие препараты FLYP, LyoPlas N-w и Bioplasma FDP, OctaplasLG Lyo, а также лиофилизированная плазма Республики Беларусь и КНР выпускаются в стеклянных флаконах. Перспективным направлением считается получение лиофилизированной плазмы в полимерных контейнерах с применением мембранной технологии, что обеспечивает преимущества использования гемокомпонента в экстремальных условиях. Известны разработки компаний Terumo BCT Biotechnologies и Teleflex Inc., полученные ими продукты лиофилизированной плазмы находятся на стадии клинических исследований и ограничено применяются в военных операциях. В Российской Федерации зарегистрирован полимерный контейнер «Лиокон». В процессе лиофилизации наблюдается увеличение pH до щелочных значений порядка 8, что связано с удалением углекислого газа. При оценке коагуляционного потенциала наиболее значимо снижение активности фактора VIII до 50%, фактора V — до 37%, протеина S — до 34%, фактора Виллебранда — до 25%. Отмечена пролонгация протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В Российской Федерации лиофилизированная плазма относится к гемокомпонентам, поэтому внедрение зарубежного опыта производства (внесение крио- и лиопротекторов, корректировка pH и др.) ограничено законодательно, что подчеркивает важность разработки отечественных технологий.

Выводы. Производство лиофилизированной плазмы в полимерных контейнерах является одним из путей бесперебойного трансфузионного обеспечения при оказании медицинской помощи, что будет способствовать повышению выживаемости раненых с острой кровопотерей в чрезвычайных ситуациях. В связи с этим актуально создание отечественных технологий лиофилизации плазмы и разработка подходов к повышению ее эффективности.

Ключевые слова: лиофилизированная плазма; технология получения; лиофилизация; коагуляционный потенциал; трансфузионная терапия

Для цитирования: Зиганшина С.Е., Кормщикова Е.С., Калинина Е.Н., Росина Е.В., Коновалова Е.А., Игнатьев С.В., Лянгузов А.В., Эйхлер О.В., Воробьев К.А., Парамонов И.В. Лيوфилизированная плазма для оказания экстренной трансфузиологической помощи в экстремальных условиях. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(3):271–282. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-248>

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России № 124032600074-3 на проведение прикладных научных исследований.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Зиганшина Светлана Евгеньевна ziganshina@niigpk.ru

Статья поступила: 27.12.2024 **После доработки:** 11.03.2025 **Принята к публикации:** 09.04.2025 **Online first:** 20.08.2025

FREEZE-DRIED PLASMA FOR EMERGENCY TRANSFUSION CARE IN EXTREME CONDITIONS

Svetlana E. Ziganshina¹✉, Elena S. Kormshchikova¹, Elena N. Kalinina¹, Elena V. Rosina¹, Ekaterina A. Konovalova¹, Sergey V. Ignatyev¹, Aleksey V. Lyanguzov¹, Olga V. Eihler², Konstantin A. Vorobiev¹, Igor V. Paramonov¹

¹ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia

² Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction. In the context of limited availability of fresh frozen plasma, the use of freeze-dried plasma offers significant logistical advantages in extreme conditions. The effectiveness of freeze-dried plasma depends on the preservation of coagulation potential in the manufacturing process.

Objective. Review of research achievements both in Russia and abroad in the field of freeze-dried plasma technologies, including manufacturing, quality control, and blood component application.

Discussion. Commercial products such as FLYP, LyoPlas N-w, Bioplasma FDP, OctaplasLG Lyo, as well as freeze-dried plasma (Belarus or China), which have proven their effectiveness and safety, are available in glass vials. The production of freeze-dried plasma in polymer containers using membrane technology is a promising direction offering the advantage of using blood components in extreme conditions. The freeze-dried plasma products developed by Terumo BCT Biotechnologies and Teleflex Inc. are currently undergoing clinical trials and are used in military operations to a limited extent. In the Russian Federation, the Lyokon polymer container has been registered. During the lyophilization process, the pH increases to alkaline pH values of 8, which is associated with the removal of carbon dioxide. When assessing the coagulation potential, the most significant decrease is observed in the activity of factor VIII — up to 50%, factor V — up to 37%, protein S — up to 34%,

© С.Е. Зиганшина, Е.С. Кормщикова, Е.Н. Калинина, Е.В. Росина, Е.А. Коновалова, С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, О.В. Эйхлер, К.А. Воробьев, И.В. Парамонов, 2025

and von Willebrand Factor — up to 25%. The prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) is noted. In the Russian Federation, freeze-dried plasma belongs to the group of blood components; therefore, the introduction of foreign production experience (the introduction of cryo- and lyoprotectors, pH adjustment, etc.) is restrained by legislation. This emphasizes the importance of developing domestic technologies.

Conclusions. The production of freeze-dried plasma in polymer containers contributes to uninterrupted transfusion support in the provision of medical care, thus increasing the survival rate of the injured with acute blood loss in emergency situations. In this regard, creation of domestic plasma lyophilization technologies and enhancement of their effectiveness are relevant tasks.

Keywords: freeze-dried plasma; production technology; lyophilization; coagulation potential; transfusion therapy

For citation: Ziganshina S.E., Kormshchikova E.S., Kalinina E.N., Rosina E.V., Kononova E.A., Ignatyev S.V., Lyanguzov A.V., Eihler O.V., Vorobiev K.A., Paramonov I.V. Freeze-dried plasma for emergency transfusion care in extreme conditions. *Extreme Medicine*. 2025;27(3):271–282. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-248>

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia (No. 124032600074-3).

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Svetlana E. Ziganshina ziganshina@niigpk.ru

Received: 27 Dec. 2024 **Revised:** 11 Mar. 2025 **Accepted:** 9 Apr. 2025 **Online first:** 20 Aug. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Для раненых и пострадавших с массивной кровопотерей крайне важна доступность гемокомпонентной терапии уже на этапах медицинской эвакуации [1, 2]. С целью лечения посттравматической коагулопатии обосновано использование донорской плазмы как источника физиологических прокоагулянтов и антикоагулянтов, активаторов и ингибиторов фибринолиза [3–5]. Применение свежезамороженной плазмы (СЗП) в экстремальных условиях, в удаленных и труднодоступных районах, на море, во время авиационной транспортировки затруднено из-за сложности логистики и невозможности обеспечения холодовой цепи. Ограниченность использования СЗП связана также с хрупкостью контейнеров с замороженным гемокомпонентом и высоким риском их повреждения во время перегрузки при транспортировке и оттаивании плазмы. До 40% контейнеров списывается из-за брака [6]. Гемокомпонент перед трансфузией должен быть обязательно разморожен и согрет, что требует временных затрат и специального оборудования. Аналогичные проблемы при оказании трансфузиологической помощи возникают и в случаях массового поражения населения из-за стихийных бедствий или техногенных катастроф, сопровождающихся разрушением инфраструктуры [4–8].

В условиях ограниченных возможностей применения СЗП в экстремальных условиях важны преимущества использования сухой плазмы, к которым относятся отсутствие специального оборудования для транспортировки и подготовки к трансфузии, гемокомпонент имеет длительный срок годности, что повышает доступность и оперативность оказания трансфузиологической помощи при жизнеугрожающих состояниях [4–8].

Одним из способов получения сухой плазмы является лиофилизация [9]. Жидкий гемокомпонент подвергают шоковой заморозке, затем сублимационному высушиванию при низком вакууме (менее 35 Па). Удаление из продукта растворителя путем его перевода из замороженного состояния в газообразное

происходит при постепенном нагревании в диапазоне температур от минус 45 до плюс 35 °С, что позволяет снизить потери функциональной активности целевых белков в процессе обезвоживания.

Лиофилизированная плазма (ЛП) внесена в перечень компонентов крови, утвержденный постановлением Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797¹.

Еще одним способом обезвоживания биоматериала является распылительное высушивание, когда плазма диспергируется в потоке горячего воздуха при температуре 60–150 °С [5, 7, 10, 11]. Метод имеет простое аппаратное оснащение и высокую производительность в сравнении с технологией сублимационного высушивания. Однако плазма, обезвоженная таким способом, в европейских странах не выпускается, в США находится на стадии разработки и клинических испытаний [10, 11]. В Российской Федерации (РФ) «спрей-плазма» не входит в перечень компонентов крови².

Эффективность применения ЛП во многом зависит от сохранности факторов свертывания крови, естественных антикоагулянтов и других белков, обеспечивающих плазменный гемостаз [3–5]. В России ЛП возможно получать из карантинизированной или патогенредуцированной плазмы³. Технологический процесс при этом включает шоковую заморозку, оттаивание и повторное замораживание, воздействие света и химических агентов для инактивации патогенов, а также непосредственно сублимационное высушивание. Эти этапы оказывают значительное влияние на структуру и функциональную активность белков плазмы, особенно термолабильных, к которым относятся факторы свертывания крови [4, 5, 7, 12]. В связи с этим важен обоснованный подбор технологических параметров процесса получения ЛП с максимально сохраненным коагуляционным потенциалом и показателями безопасности, соответствующими нормативным требованиям.

Цель исследования — анализ перспективных направлений совершенствования технологий получения

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 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». М.: Правительство РФ; 2019.

² Там же.

³ Там же.

лиофилизированной плазмы с использованием международного и отечественного опыта производства, оценки контроля качества и применения гемокомпонента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществляли в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (PubMed, Web of Science, Scopus) языках и в патентных источниках информации (Google Patent Search, ФИПС). Поисковые запросы включали ключевые слова: лиофилизированная плазма, технология получения, лиофилизация, коагуляционный потенциал, трансфузионная терапия (lyophilized plasma, technology of obtaining, lyophilization, coagulation potential, transfusion therapy). Глубина поиска составила 10 лет. В обзор включены публикации, содержащие информацию о технологиях получения лиофилизированной плазмы и перспективных разработках в данной области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые опыты получения и применения лиофилизированной плазмы

Технология получения ЛП разработана в 1930-е гг. [3, 5, 7, 8, 13, 14]. В 1939 г. в Ленинградском институте переливания крови (с 2011 г. — Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства) в лаборатории под руководством профессора Л.Г. Богомолловой создан один из первых в мире сублимационных аппаратов камерного типа, что стало важным этапом развития лиофилизации в нашей стране [14]. Исследования по лиофилизации плазмы крови и разработка аппаратного оснащения процесса также велись в Великобритании, США, Канаде и других странах [3, 5, 7, 8, 13].

Широкомасштабное производство ЛП началось во время Второй мировой войны. Миллионы единиц сухого гемокомпонента были поставлены из США и Великобритании союзным войскам [5–8]. В СССР, даже во время блокады, в Ленинграде (1941–1944 гг.) осуществлялось производство ЛП, прежде всего для нужд Балтийского флота. Гемокомпонент получали преимущественно из плазмы крови четвертой группы АВ(IV), фасовали в стеклянные бутылки или ампулы [14, 15].

В СССР ЛП в промышленных масштабах производилась с 1960-х гг. Плазму получали согласно типовому регламенту производства. Предварительное замораживание осуществляли в стеклянных флаконах в спиртовых ваннах. Для распределения плазмы по поверхности флакона емкости вращали под углом 3–5° вокруг горизонтальной оси. Это позволяло получать максимально тонкий слой замороженного продукта и увеличить поверхность испарения. Такой подход, а также подобранный режим лиофилизации позволяли уже в течение 20–26 или 28–32 ч, в зависимости от используемой лиофилизационной установки, обезвоживать плазму до показателя остаточной влажности менее 1%. Все технологические операции проводили

с соблюдением правил асептики и контролем стерильности. Для лучшей сохранности белков плазмы крови в процессе лиофилизации использовали защитную среду на основе глюкозы. Стерильный раствор этого моносахарида (5 или 40%) добавляли в соотношении 1:9 к плазме [9, 16].

Контроль готовой продукции осуществляли по следующим показателям качества: «растворимость» — не более 10 мин., «подлинность» — образование плотного сгустка в присутствии 5%-го раствора кальция хлорида (качественная реакция на наличие фибриногена), «остаточная влажность» — менее 1%, «стерильность» — стерильно, «общий белок» — не менее 55 г/л. Срок годности ЛП составлял 5 лет при температуре хранения от 5 до 25 °С. По результатам исследования стабильности гемокомпонента по истечении 8 лет хранения установлено повышение времени растворения в 2,5 раза без превышения норм (с 4 до 10 мин.), остальные показатели изменялись незначительно. Значение рН ЛП было близким к нейтральному — $7,5 \pm 0,2$ [9]. Однако стоит отметить, что в 1960-е гг. не существовало возможности оценки показателей системы гемостаза, их уровень в производственных партиях не нормировался, а срок годности устанавливался без учета динамики активности термолабильных белков при хранении.

Применялась ЛП в основном в тех случаях, когда не было возможности переливать донорскую кровь; ее использование показало свою эффективность у раненых с острой кровопотерей и травматическим шоком. Прекращение массового производства ЛП пришлось на 1980-е гг. в связи с выявлением случаев передачи гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ). Предпринимались попытки снижения риска заражения реципиентов путем удаления вирусов, уменьшения размеров пулов плазмы, но они были малоэффективны [3, 5–8].

Развитие технологий получения лиофилизированной плазмы

Благодаря внедрению надежных стандартизованных методов обеспечения вирусной безопасности начался новый этап развития данного направления. В 1991 г. для удовлетворения потребности в трансфузиях крови и ее компонентов при проведении военных операций в Персидском заливе было возобновлено производство ЛП во Франции [5–8]. Безопасность обеспечивали за счет формирования небольших пулов плазмы (менее чем от 11 доноров) с контролем отсутствия маркеров ГТИ, карантинизацией плазмы и повторным обследованием доноров. Дополнительной мерой повышения безопасности гемокомпонента было введение скрининга плазмы крови от лиц женского пола на наличие антител к человеческому лейкоцитарному антигену.

Французский военный институт крови (French Military Blood Institute) производит ЛП под торговым наименованием FLYP. Это пулированная, патогенредуцированная с использованием амтосалена и облучения ультрафиолетом, универсальная по системе АВО ЛП. С целью обеспечения требуемого уровня фактора VIII в сухом гемокомпоненте с учетом влияния патогенредукции предпочтение отдают СЗП с активностью

не менее 0,96 МЕ/мл [17]. Отобранные дозы после размораживания объединяют в пул, асептически разливают в стеклянные флаконы и сублимационно высушивают. Продолжительность процесса лиофилизации составляет 4–6 суток [17–20].

В начале 1990 г. служба переливания крови Немецкого Красного Креста начала выпуск пулированной ЛП (до 1000 доноров), обработанной сольвент-детергентным методом. Из-за опасений, связанных с тем, что применяемая технология не инактивирует прионы — возбудители болезни Крейтцфельда — Якоба, с 2007 г. пулированная плазма заменена на монодонорский продукт ЛП. В настоящее время LyoPlas N-w представляет собой карантинизированную ЛП одного донора. Плазма хранится в замороженном виде не менее 4 месяцев до повторного обследования донора, затем ее размораживают, подсоединяют к запатентованной системе стерильного розлива, состоящей из стеклянного флакона и резиновой пробки внутри полиэтиленового пакета [5–8, 20]. Во флакон через фильтр с номинальным размером пор 0,2 мкм переливают 200 мл плазмы, флакон закрывают пробкой и удаляют из системы. Затем плазму замораживают до минус 30 °С. Высушивание происходит при ступенчатом повышении температуры от минус 45 до плюс 15 °С в течение 6 суток, остаточная влажность плазмы составляет не более 1% [5, 20].

Коммерческий продукт Bioplasma FDP производит Национальным институтом биопродуктов Южной Африки с 1996 года. Это пулированная, обработанная сольвент-детергентным методом, универсальная по системе АВО ЛП [6–8, 20].

С 2016 г. в Республиканском научно-практическом центре трансфузиологии и медицинской биотехнологии Республики Беларусь активно ведется разработка пулированной (не менее 10 единиц плазмы), патогенредуцированной (фотохимическая обработка с использованием рибофлавина или амотосалена), стандартизированной по содержанию фибриногена ЛП. Для снижения потерь факторов свертывания крови в процессе лиофильного высушивания в промежуточный продукт добавляют вспомогательные вещества, состав которых не раскрывается [21, 22].

Швейцарская компания Octapharma AG получила одобрение регулирующих органов Европы на производство ЛП OctaplasLG Lyo [23]. Ее получают из пула, состоящего из 630–1520 единиц одогруппной донорской плазмы, которую фильтруют для удаления агрегатов и клеточных фрагментов. Для обеспечения вирусной безопасности используют сольвент-детергентный метод обработки. Принципиальным отличием технологии от ранее описанных является стадия хроматографической очистки с использованием аффинных лигандов к прионным белкам. Плазму подвергают стерилизующей фильтрации и розливу в апиrogenные стеклянные флаконы по 200–210 мл, затем лиофилизируют. Следует отметить, что этапы производства OctaplasLG Lyo сопровождаются корректировкой pH с использованием лимонной или фосфорной кислоты для компенсации повышения этого показателя в процессе лиофилизации. В качестве стабилизатора используют глицин в конечной концентрации 5 г/л. Перед применением ЛП регидратируют в 190 мл воды для инъекций [20, 24].

В КНР запатентованы технологии лиофилизации плазмы, в том числе обогащенной тромбоцитами (Institute of Pharmacology and Toxicology of AMMS, First Medical Center of PLA General Hospital, Qilu Cell Therapy Technology Co Ltd Yinfeng Biological Group Ltd). Высушивание гемокомпонента проводят в течение 4–6 суток. Материал охлаждают до минус 45 °С, затем постепенно нагревают до плюс 20 °С при значении вакуума 0,1 мбар. На стадии вторичной сушки (досушивания) давление снижают до 0,001 мбар, температуру поднимают до плюс 25 °С [25–27].

Представленные продукты ЛП производят в стеклянных флаконах. Недостатки данной упаковки — хрупкость, объемность и значительная масса. Требуется аккуратность при транспортировке, что довольно сложно обеспечить в экстремальных условиях. Кроме того, для проведения стадии розлива и непосредственно лиофилизации необходимо создать асептические условия для предотвращения контаминации продукта [28, 29].

Инновационные технологии получения лиофилизированной плазмы в полимерных контейнерах

Неудобства транспортировки и применения ЛП в стеклянных флаконах создали предпосылки для появления инновационных технологий получения гемокомпонента в полимерных контейнерах. Легкость, компактность, прочность и герметичность таких расходуемых систем повышает доступность и оперативность ранней трансфузионной терапии в экстремальных ситуациях вне стационарных условий. На сегодняшний день наиболее перспективным направлением считается использование мембранной технологии лиофилизации, когда одна из поверхностей контейнера изготавливается из газопроницаемого полимера. Такой материал обладает высокой гидрофобностью, не токсичен, препятствует проникновению микроорганизмов и в то же время проницаем для паров воды. Все это позволяет изготавливать ЛП в замкнутой системе с сохранением контура стерильности и обеспечивает преимущества использования сухого гемокомпонента в экстремальных условиях [8, 28, 29].

За рубежом приоритет в области разработки технологий получения ЛП в полимерных контейнерах принадлежит США. В 2007 и 2008 гг. Управление по разработке медицинского оборудования для армии и командование специальных операций начали финансирование программ по производству ЛП в полимерных контейнерах. С 2008 по 2013 г. партнером Министерства обороны США выступала компания HemCon Medical Technologies, Inc. Несмотря на то что пулирование плазмы обеспечивало ее стандартизацию по уровню факторов свертывания крови, предпочтение было отдано ЛП, полученной от одного донора. В 2011 г. этот продукт успешно прошел I фазу клинических испытаний. Однако вскоре сотрудничество с HemCon Medical Technologies, Inc. было прекращено. В 2014 г. совместно с новым партнером Vascular Solutions, Inc. разработана ЛП с коммерческим названием RePlas, которая в настоящее время прошла I фазу клинических испытаний [5, 7, 20, 30]. Известен еще один продукт данной компании — ЛП одного донора EZPLAZ [8].

Биотехнологическая компания Terumo BCT Biotechnologies, LLC получила финансирование в 2016 г. на разработку децентрализованного производства ЛП в полимерных контейнерах из пулов плазмы (до 10 доноров) для использования в центрах крови и при экстремальных ситуациях. В настоящее время разработанная этой компанией технология и расходные материалы для получения ЛП применяются не только в США, но и в Канаде [31–33].

Газопроницаемая мембрана разработанных в США полимерных контейнеров для лиофилизации изготавливается на основе вспененного политетрафторэтилена (e-PTFE). Выбор этого материала обусловлен его пористой и гибкой структурой, химической стабильностью и биосовместимостью [34]. Наличие отрицательных зарядов на поверхности полимера блокирует коагуляцию белков крови и ограничивает активацию тромбоцитов. Размер пор мембраны контейнера для лиофилизации находится в диапазоне 0,2–0,3 мкм, что обеспечивает защиту продукта от микробной контаминации. Пористость 50–95% позволяет эффективно отводить пары жидкости. Разработанные контейнеры представлены в двухсекционном исполнении. Одна из частей оснащена газопроницаемой мембраной, другая выполнена из «недышащего» полимерного материала, такого как поливинилхлорид или полипропилен. Для повышения эффективности сублимации в ходе процесса плазма не контактирует с поверхностью мембраны [35–37].

Конструкция контейнеров Terumo BCT Biotechnologies, LLC может включать в себя временное уплотнение в виде армирующей вставки, разделяющей часть контейнера с плазмой и незаполненную секцию с «дышащей» мембраной. Зона окклюзии в этом случае необходима для создания воздушного пространства с целью ускорения оттока паров растворителя в процессе сублимации [35, 36]. В конструкции контейнеров Teleflex Inc. может быть предусмотрено приспособление в виде каркаса из инертного медицинского пластика, поддерживающего мембрану над слоем плазмы [37].

Продолжительность высушивания плазмы в указанных полимерных контейнерах сопоставима с длительностью лиофилизации во флаконах: от 4 до 7 дней. После лиофилизации сухой продукт находится в «недышащей» части контейнера (при необходимости пересыпается в нее), которая отделяется от секции с мембраной герметичным швом. Контейнер, в котором хранится ЛП, снабжен необходимыми портами для ввода растворителя и переливания регидратированной плазмы [35–37].

В РФ также известен ряд разработок в области лиофилизации плазмы в полимерных контейнерах. В 2021 г. ООО «Гемодженикс» запатентована система, представляющая собой контейнер из двух секций, герметично соединенных отслаиваемым термосварным швом, что дает возможность лиофилизации, хранения и использования гемокомпонента с сохранением контура стерильности [38]. В качестве воздухопроницаемого материала используется нетканый полимер «Тайвек», выполняющий функцию мембраны. Высушивание плазмы проводят в газопроницаемой части контейнера. Вторая секция, в которую пересыпают лиофилизат по окончании процесса, изготовлена

из поливинилхлорида и используется для хранения, транспортировки и переливания гемокомпонента. Аналогичный принцип реализован компанией ООО «НПО «Биотех-М» при разработке способа лиофилизации плазмы в двухсекционном контейнере, отличающемся конструктивными особенностями межсекционного шва, другим составом «дышащего» материала, конфигурацией портов и магистралей [39]. Позднее авторы отметили, что основным недостатком бинарных контейнеров является их большая площадь, что требует существенного увеличения рабочей поверхности лиофилизационной камеры. Применяемые для изготовления мембраны материалы гигроскопичны, поэтому пересыпание ЛП из одной секции в другую может приводить к значительному повышению влажности гемокомпонента [40].

Односекционные контейнеры просты в изготовлении, лишены перечисленных недостатков. В настоящее время они зарегистрированы как медицинское изделие «Лиокон» (ООО «НПО «Биотех-М», Россия) и применяются для высушивания плазмы по протоколу, интегрированному в программное обеспечение лиофилизационной установки «Лиомед» того же производства. Контейнеры выполнены в виде уплотненной емкости площадью около 420 см² (линейный размер 15,5×27,3 см). Одна из его поверхностей изготовлена из водо-, газо- и паронепроницаемого материала, другая представляет собой мембрану с размером пор в диапазоне от 0,1 до 0,45 мкм и пористостью от 20 до 80%. Леофильное высушивание плазмы в этих контейнерах ведут при температуре от минус 40 до плюс 37 °C в течение 4–7 суток. После завершения лиофилизации необходима немедленная герметизация поверхности мембраны. Для дополнительной защиты от попадания влаги из окружающей среды и повреждений при хранении и транспортировке контейнер помещают во внешний пакет и вакуумируют [41].

В учреждениях Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России) ведутся исследования по разработке технологий получения ЛП в полимерных контейнерах [42]. С 2024 г. в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА России выполняются работы по получению сухого гемокомпонента с повышенным коагуляционным потенциалом с использованием мембранной технологии в составе универсальной укладки для оказания экстренной трансфузиологической помощи раненым и пострадавшим с массивной кровопотерей в экстремальных ситуациях.

Применение технологий патогенредукции для обеспечения инфекционной безопасности лиофилизированной плазмы

Технологии патогенредукции позволяют повысить инфекционную безопасность гемокомпонента, поскольку направлены на удаление широкого спектра вирусов, а не только четырех ГТИ, выявление которых обязательно при медицинском обследовании доноров [5, 43]. Имеются данные о том, что современные технологии предотвращают гемотрансмиссивный бактериальный сепсис. Введение этапа патогенредукции исключает длительный период карантинизации,

позволяет избежать выбраковки гемокомпонента по причине неявки донора на повторное обследование и влечет за собой сокращение времени получения пригодного для клинического применения гемокомпонента [43].

С точки зрения обеспечения вирусной безопасности предпочтительно производство монодонорской ЛП. Однако широкая вариабельность физиологических показателей плазмы затрудняет обеспечение качества готового гемокомпонента. Объединение единиц плазмы в пул позволяет стандартизовать продукт по содержанию общего белка, факторов свертывания крови, фибриногена, естественных антикоагулянтов. В этом случае особое значение приобретает введение этапа патогенредукции [7, 28].

Для обработки пулов плазмы (до сотен и тысяч единиц) применяется сольвент-детергентный метод, внедренный в 1991 г. в качестве альтернативы карантинизации. Недостатком способа является снижение активности естественных антикоагулянтов: протеина S до 44% и α_2 -антиплазмина до 79% [44].

Для обработки индивидуальных единиц плазмы и пулов до 2–3 единиц применяют методы, основанные на фотоинаktivации патогенов. Обработка видимым светом и метиленовым синим (система THERAFLEX, Macopharma, Франция) используется для доз плазмы объемом 235–315 мл, облучение ультрафиолетом с добавлением рибофлавина (система Mirasol, Terumo BCT, США) — для доз плазмы объемом 170–360 мл, ультрафиолет в комплексе с амотосаленом (система INTERCEPT, Cerus Corporation, США) — для аферезных доз плазмы объемом не более 650 мл или пулированной плазмы объемом 385–650 мл, полученной из цельной крови [43].

В результате сравнения фотохимических технологий патогенредукции установлено, что представленные методы оказывают влияние на коагуляционный потенциал плазмы [43]. В 2014 г. Jose Coene et al. отметили снижение концентрации фибриногена (от 16,8 до 33,2%), активности факторов II (от 2,2 до 22,6%), V (от 7,8 до 38,2%), VIII (от 22,3 до 44,7%), IX (от 9,2 до 33,9%) и XI (от 14,8 до 47,4%). Наибольшее изменение гемостатических свойств плазмы показано при облучении ультрафиолетом и обработке рибофлавином [45]. Такая же тенденция наблюдалась при изучении коагуляционного потенциала патогенредуцированной ЛП, выпускаемой в Республике Беларусь, с применением систем Mirasol и INTERCEPT. Падение активности фактора VIII составило 39,3 и 19%, а снижение содержания фибриногена — 33,6 и 25,3% соответственно [21]. По данным И.А. Кривова и соавт. (2020), при высушивании плазмы в стеклянных флаконах объемом 10 мл и использовании трех методов патогенредукции установлено отсутствие значимого влияния способа вирусинаktivации биоматериала на сохранность его гемостатических свойств. В целом отмечено падение активности факторов V и VIII на 18–20 и 15–19% соответственно, а также увеличение ПВ и АЧТВ по сравнению с этими же показателями в СЗП. Остальные параметры оставались в пределах физиологической нормы [46].

Внедрение технологий патогенредукции требует наличия специального оборудования и дорогостоящих расходных материалов. Вместе с тем экономические затраты обоснованы повышением безопасности, снижением продолжительности процесса получения ЛП, а также более рациональным использованием донорского ресурса [43, 46].

Получение лиофилизированной плазмы групповой принадлежности (IV)

Обязательным условием применения ЛП является совместимость по системе АВО донора и реципиента. Применение в экстремальных условиях плазмы групповой принадлежности АВ(IV) дает преимущество во времени и снижает риск переливания несовместимого по группе крови гемокомпонента. Поэтому наиболее востребовано трансфузиологическое обеспечение гемокомпонентом групповой принадлежности АВ(IV). Использование такой ЛП позволяет незамедлительно проводить трансфузию [6, 28, 29].

Согласно литературным данным, распространенность группы крови АВ(IV) среди населения составляет всего 8–9%. Для повышения доступности трансфузий плазмы в экстремальных ситуациях за рубежом в качестве «универсальной» разрешается применять плазму с низким титром анти-А антител или объединять в определенных соотношениях плазму групп А, В и АВ. Например, известен способ формирования пула для получения ЛП с относительным содержанием индивидуальных единиц плазмы группы А(II) — 40–45%, группы В(III) — 40–45%, группы АВ(IV) — 10–20% [6, 17, 19, 28, 29].

В соответствии с ПП РФ от 22.06.2019 № 797⁴ при отсутствии однокрупной плазмы допускается трансфузия плазмы только группы АВ(IV). В связи с этим для российского здравоохранения стратегическое значение имеет формирование резерва донорской плазмы групповой принадлежности АВ(IV).

Изучение свойств лиофилизированной плазмы

В процессе лиофилизации плазмы важно максимально сохранить ее коагуляционный потенциал: активность факторов свертывания крови и естественных антикоагулянтов, концентрацию фибриногена. При этом результаты исследований могут рассматриваться в комплексе с данными глобальных коагулологических тестов, таких как тромбоэластография. В готовом продукте контролируют влажность. Считается, что при значении этого показателя менее 2% обеспечивается стабильность ЛП при длительном хранении. Определяют количество общего белка, проводят испытание на стерильность. Помимо основных показателей качества, о физико-химических свойствах и составе ЛП судят по времени растворения, pH, осмолярности и остаточным концентрациям вспомогательных веществ.

При изучении свойств FLYP получены следующие значения показателей коагуляционного потенциала: концентрация фибриногена $2,4 \pm 0,3$ г/л; активность

⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 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». М.: Правительство РФ; 2019.

фактора V $0,51 \pm 0,16$ МЕ/мл; фактора VIII — $0,62 \pm 0,10$ МЕ/мл; фактора IX — $0,79 \pm 0,11$ МЕ/мл; фактора XIII — $1,03 \pm 0,12$ МЕ/мл; протеина С — $96 \pm 9\%$; протеина S — $77 \pm 16\%$; антитромбина III — $1,01 \pm 0,05\%$; α_2 -антиплазмина — $95 \pm 30\%$. При этом из девяти исследуемых показателей только для двух снижение в процессе лиофилизации было значимым. Активность фактора V упала на $25 \pm 12\%$, фактора VIII — на $20 \pm 7\%$. Остальные параметры были стабильны или изменялись в пределах 7%. Также наблюдалась пролонгация АЧТВ на 11% и ПВ — на 8%, что ассоциировано со снижением активности факторов V и VIII [17, 18, 20].

Данные тромбоэластографии для СЗП и FLYP схожи, что свидетельствует о сохранности гемостатических свойств гемокомпонента после лиофилизации [18]. Влажность ЛП не превышает 2%. Лيوфилизат растворяется в 200 мл воды для инъекций менее чем за 6 минут. Значение pH регидратированного гемокомпонента смещено в щелочную область — порядка 8. Срок хранения ограничен 2 годами при комнатной температуре [4, 17, 18]. При изучении стабильности FLYP показано, что при повышенной температуре окружающей среды, $38-53^\circ\text{C}$, наиболее подвержена изменению активность факторов VIII и V, а также концентрация фибриногена [14].

В процессе получения ЛП LyoPlas N-w установлено падение активности фактора VIII на 21,6% (до уровня $0,79 \pm 0,12$ МЕ/мл). В отличие от результатов исследования французской ЛП, изменения активности фактора V в процессе лиофилизации не отмечено, получено значение $1,07 \pm 0,08$ МЕ/мл. В то же время показано снижение на 25% активности фактора Виллебранда, которую не оценивали при исследовании FLYP. Структура гликопротеина до и после лиофилизации оставалась интактной, что указывает на сохранность функции первичного звена гемостаза. Остальные показатели изменялись в пределах 5,1–11,1% и соответствовали диапазону физиологической нормы. Снижение активности фактора VIII привело к пролонгации АЧТВ на 12,8%. Данные об изменении ПВ не представлены. При регидратации LyoPlas N-w в 200 мл воды для инъекций время растворения не превышает 10 мин. [20, 47, 48]. Значение pH регидратированного гемокомпонента 7–7,2 [10]. После восстановления гемокомпонент рекомендовано использовать в течение 6 часов. Срок годности LyoPlas N-w составляет 15 месяцев при температуре хранения от 2 до 25°C [5, 20, 48]. По результатам исследования пределов сохранности LyoPlas N-w в экстремальных условиях показана стабильность гемокомпонента при кратковременном повышении температуры до 50°C [48].

О влиянии лиофилизации на гемостатические свойства ЛП Bioplasma FDP доступна крайне ограниченная информация. Известно, что гемокомпонент имеет схожий с СЗП профиль эффективности. Этот продукт выпускается в дозах 50 и 200 мл и восстанавливается водой для инъекций. Время растворения не превышает 10 минут. Срок хранения 2 года при температуре не выше 25°C [6–8, 20].

При исследовании OctaplasLG Lyo отмечено падение активности фактора VIII на 30% в сравнении с СЗП, а также значительно меньшая, чем для FLYP и LyoPlas N-w, сохранность протеина S (снижение активности на 34%). Изменения остальных параметров

коагуляционного потенциала, в том числе активности фактора V и фактора Виллебранда, находились в диапазоне от 7 до 19%. Наиболее стабильны были фибриноген, факторы X, XII, XIII и протеин С. Показатели системы гемостаза находились в пределах референсных интервалов, установленных для плазмы крови. Не отмечено значимого изменения ПВ и АЧТВ в процессе лиофилизации. Параметры тромбоэластометрии OctaplasLG Lyo сопоставимы с параметрами СЗП. Результаты оценки остальных показателей качества соответствовали требованиям спецификации: осмолярность 333–350 мОсмоль/кг; pH 7,4–7,6; содержание белка 55 мг/мл; влажность не более 1%; время растворения не более 15 мин. Поскольку производство OctaplasLG Lyo предусматривает внесение вспомогательных веществ, лимонной и фосфорной кислот, дополнительно определены концентрации ионов цитрата и фосфата 20 и 5,3 ммоль/л соответственно, что выше аналогичных показателей для СЗП (16 и 3,3 ммоль/л). Выявленные отклонения признаны допустимыми, так как подтверждено соответствие показателей качества и безопасности установленным требованиям. Содержание глицина определено на уровне 5 мг/мл. В целом сделан вывод о сопоставимости профилей качества Octaplas LG Lyo и СЗП. Срок годности гемокомпонента составляет 2 года при комнатной температуре хранения [20, 24].

По результатам контроля качества опытно-промышленных серий ЛП, разрабатываемой в Республике Беларусь, установлено соответствие требованиям внутренней спецификации. Изучен коагуляционный потенциал (факторы II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, протеин С, антитромбин III и α_2 -антиплазмин, ПВ, АЧТВ): активность фактора VIII — 0,82 МЕ/мл, остальных факторов свертывания крови — от 0,66 до 0,83 МЕ/мл, естественных актикоагулянтов — от 83 до 99%, содержание фибриногена — $2,51 \pm 0,25$ г/л. Данные об изменении показателей в процессе лиофилизации не приведены [21].

В эксперименте *in vitro* при добавлении ЛП к крови пациентов с приобретенной коагулопатией показано на нормализация параметров тромбоэластометрии, что свидетельствовало о потенциальной клинической эффективности гемокомпонента [22]. По результатам оценки физико-химических свойств ЛП установлено: влажность — $0,58 \pm 0,3\%$, осмолярность — $284,1 \pm 29,2$ мОсмоль/кг, содержание общего белка — 53 ± 2 г/л. Показано, что содержание цитрат-ионов, кальция, натрия и калия не выходило за пределы референсных интервалов [21]. По результатам испытаний на пирогенность и аномальную токсичность ЛП была признана безопасной [22].

При изучении свойств ЛП, полученной без добавления защитных агентов (Institute of Pharmacology and Toxicology of AMMS, Китай), отмечено снижение активности фактора V на 19,3%, фактора VIII — на 21,4%, фактора Виллебранда — на 26,5%; несмотря на это значения показателей соответствовали физиологическим. Активность факторов II, VII, IX, X, XI, XII, плазминогена, антитромбина III, α_2 -антиплазмина, протеина С и протеина S в процессе лиофилизации снижалась не более чем на 5% [25]. Для повышения коагуляционного потенциала в плазму вносили маннит в концентрации 25 г/л и регулировали pH растворителя (воды)

до 7,3–7,4 фосфатно-солевым буфером (First Medical Center of PLA General Hospital, Китай). Это позволило повысить сохранность факторов V и VIII на 12 и 18% соответственно и добиться значения их активности в ЛП более 0,8 МЕ/мл. Остаточная влажность сухого гемокомпонента не превышала 2%, время восстановления водой для инъекций — 13 мин. [26].

Исследование продукта ЛП нового поколения, разработанного компанией Teleflex Inc. (США), с использованием полимерных контейнеров с мембраной продемонстрировало незначительное снижение содержания фибриногена в пределах 7%, активности фактора V — в пределах 15%, факторов VIII и Виллебранда — в пределах 10%, а также протеина C и протеина S — в пределах 9 и 7% соответственно. Падение активности остальных факторов свертывания крови не превышало 16%. Отмечали пролонгацию ПВ до 12,9 с (на 7%). Все параметры коагуляционного потенциала ЛП находились в диапазоне референсных значений. Выявленные различия не превышали порога биозэквивалентности ЛП с СЗП — 20%. Экспериментальные образцы характеризовались влажностью порядка 1%, содержанием белка — не менее 50 г/л, осмолярностью — $298,1 \pm 7,2$ мОсмоль/кг, pH — $6,9 \pm 0,2$, временем восстановления водой для инъекций — на уровне 1 мин. По результатам оценки стабильности рекомендовано хранение ЛП не более 3 лет при температуре от 2 до 8 °C и в течение нескольких месяцев при комнатной температуре [20, 30].

В процессе получения аналогичного продукта, выпускаемого в США и Канаде по технологии Terumo BCT Biotechnologies, LLC, наиболее подверженным инактивации оказался фактор VIII: его активность в процессе лиофилизации снизилась на 12,8–14,8%. Отмечено уменьшение концентрации α_2 -антиплазмина на 14,3% и протеина S — на 12,1%. Изменение остальных показателей коагуляции (фибриногена, протеина C) отсутствовало или находилось в диапазоне от 2,2 до 8,7%. АЧТВ возрастал на 4,9% (до значения $29,4 \pm 2,5$ с), ПВ — на 4,1% (до $11,3 \pm 0,7$ с). В целом наблюдаемые в процессе лиофилизации изменения показателей коагуляционного потенциала не превышали 20%, поэтому гемостатические свойства ЛП посчитали сопоставимыми с СЗП. Кроме того, показано отсутствие ухудшения параметров тромбоэластометрии при сравнении ЛП с нативной плазмой. Показатели качества сухого гемокомпонента находились в пределах нормы: влажность — менее 2%, общий белок — более 50 г/л. Время растворения в воде для инъекций — в пределах 5 мин. Для регидратированного гемокомпонента измерены осмолярность $280,8 \pm 12,8$ мОсмоль/кг, pH $7,8 \pm 0,1$. По результатам анализа стабильности определен срок хранения 2 года при комнатной температуре [20, 31–33].

В РФ установлены следующие требования к показателям безопасности ЛП: влажность — менее 2%, общий белок — более 50 г/л, активность фактора VIII — не менее 0,5 МЕ/мл, стерильность. Срок хранения 5 лет при температуре от 2 до 20 °C⁵. В ЛП, выпускаемой по технологии лиофилизации «Лиюкон»,

содержание общего белка составляет $61,9 \pm 3,6$ г/л, активность фактора VIII — $0,56 \pm 0,03$ МЕ/мл, концентрация фибриногена — $2,5 \pm 0,2$ г/л, АЧТВ — 79 ± 3 с, ПВ — 23 ± 1 с. При сравнении профиля коагуляции плазмы до и после лиофилизации установлена значительная инактивация фактора VIII — на 50% и пролонгация АЧТВ в 2,3 раза. Изменения ПВ практически не наблюдали [49]. При растворении ЛП в 250 мл 0,9%-ного физиологического раствора отмечена умеренная гипертоничность гемокомпонента на уровне 640 ± 22 мОсмоль/л [50]. Исследование стабильности через 3 мес. хранения в условиях жаркого климата при повышении температуры окружающей среды до 40 °C показало инактивацию фактора VIII до значения показателя 0,01 МЕ/мл и значительное снижение содержания фибриногена. В течение этого же срока при комнатной температуре 20–25 °C активность фактора VIII упала ниже нормы ($0,46 \pm 0,02$ МЕ/мл), при хранении в холодильнике при 5 °C находилась на нижней границе регламентированного диапазона и составила $0,49 \pm 0,03$ МЕ/мл [51]. В настоящее время продолжаются долгосрочные испытания стабильности [50].

Представленные результаты изучения свойств ЛП свидетельствуют об актуальности разработки подходов к повышению ее коагуляционного потенциала. Для повышения стабильности ЛП возможно внесение лиопротекторов, таких как глутамин, глицин, сахароза, трегалоза, сорбит, маннит, или регуляторов pH [40, 52, 53]. Для компенсации показателя pH возможно добавление в нативную плазму бикарбонатного буферного раствора, лимонной или фосфорной кислот либо насыщение сухого гемокомпонента очищенным CO₂ после завершения процесса высушивания [20, 24]. Показана возможность использования среды HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), которая представляет собой цвиттер-ионный органический буфер с высокой емкостью при нейтральных значениях pH (pH = 7,55) [54]. Установлено, что в присутствии HEPES активность фактора VIII в ЛП повышается на 12–18% в сравнении с ЛП, полученной без добавления стабилизаторов [12, 40]. Коррекцию водородного показателя также можно осуществлять путем восстановления ЛП водой для инъекций, подкисленной до значения pH 1,5 аскорбиновой или лимонной кислотой [5, 7, 20]. Некоторые авторы рекомендуют избегать применения в качестве лиопротекторов глюкозы и других восстанавливающих сахаров, которые в процессе лиофилизации могут вступать во взаимодействие со свободными аминокислотными остатками, влияя на свойства белка [52]. Следует отметить, что при внесении вспомогательных веществ в плазму должна быть тщательно доказана их безвредность. В РФ в настоящее время возможно использование только одобренных в трансфузионной практике растворов и сред⁶.

Применение лиофилизированной плазмы в экстремальных условиях

Гемокомпонент применяется при оказании медицинской помощи во многих странах. Эффективность

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 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». М.: Правительство РФ; 2019.

⁶ Там же.

использования ЛП для ранней трансфузионной терапии неоднократно подтверждена на практике.

FLyP использовали для оказания трансфузиологической помощи в военных операциях в Сахельском регионе Центральной Африки, Джибути, Афганистане, Ираке. Ее клиническая эффективность изучена на пациентах в отделениях интенсивной терапии в Афганистане. Данный гемокомпонент разрешен во Франции для гражданского использования в экстремальных условиях [4–8, 17]. Применяли FLYP и США в специальных военных операциях в Афганистане и Ираке; с июля 2018 г. было разрешено ее экстренное использование [6, 10].

LyoPlas N-w применяется в медицинских учреждениях Германии, вертолетными бригадами скорой медицинской помощи в Великобритании, Швеции, Норвегии, Финляндии, Австралии, с 2012 г. пешими патрулями в Великобритании. Доказана безопасность и эффективность ее использования на догоспитальном этапе при лечении травмированных детей [4–8]. С 2013 года Армия обороны Израиля одобрила применение ЛП LyoPlas N-w на догоспитальном этапе. В настоящее время израильские воздушные и наземные машины скорой помощи укомплектованы LyoPlas N-w [5, 8, 48]. Военные специалисты экстремальной медицины (врачи и фельдшеры) имеют в своих тактических жилетах по 2 комплекта ЛП группы AB(IV) [8].

С 1996 г. Bioplasma FDP используется в Южной Африке наравне с СЗП для оказания трансфузиологической помощи пациентам с кровопотерей, возникшей в результате травмы или послеродового кровотечения [6–8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее перспективными направлениями получения ЛП являются получение из карантинизированной или патогенредуцированной плазмы, причем это может быть монодонорский или пулированный гемокомпонент.

Карантинизация плазмы дает возможность обезопасить пациента от передачи гемотрансмиссивных инфекций. Однако это достаточно длительный процесс, занимающий не менее 120 суток. Патогенредукция позволяет повысить инфекционную безопасность ЛП, сократить срок ее получения для клинического применения, но может отрицательно сказываться на ее гемостатическом потенциале. С точки зрения инфекционной безопасности предпочтительнее использовать монодонорский продукт. В то же время пулирование позволяет стандартизовать гемокомпонент.

В экстремальных ситуациях особенно актуально применение ЛП групповой принадлежности AB(IV), что исключает необходимость подбора пары «донор — реципиент». Это повышает оперативность проведения ранней трансфузионной терапии, которая играет ключевую роль при оказании экстренной медицинской помощи вне стационарных условий.

Известные в настоящее время коммерческие продукты ЛП производятся в стеклянных флаконах. Для оказания трансфузиологической помощи на догоспитальном этапе очевидны преимущества использования гемокомпонента в полимерных контейнерах. Разработки в данном направлении активно ведутся в США, Канаде, Российской Федерации. Применение мембранной технологии позволяет осуществлять полный цикл получения гемокомпонента в единой замкнутой системе с сохранением стерильности.

Массовое производство ЛП нового поколения в прочных компактных полимерных контейнерах является одним из путей бесперебойного трансфузионного обеспечения на догоспитальном этапе. Это будет способствовать повышению выживаемости раненых и пострадавших с острой кровопотерей в результате тяжелых травм в чрезвычайных ситуациях. В связи с этим для российской трансфузиологии актуально создание отечественных технологий и расходных систем для лиофилизации плазмы, разработка подходов к повышению эффективности ЛП.

Литература / References

1. Григорьев ЕВ, Лебединский КМ, Щеголев АВ, Бобовник СВ, Буланов АО, Заболотских ИБ и др. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(1):5–24. Grigoryev EV, Lebedinskii KM, Shchegolev AV, Bobovnik SV, Bulanov AY, Zabolotskikh IB, et al. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(1):5–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200115>
2. Henriksen HH, Rahbar E, Baer LA, Holcomb JB, Cotton BA, Steinmetz J, et al. Pre-hospital transfusion of plasma in hemorrhaging trauma patients independently improves hemostatic competence and acidosis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016;24(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0327-z>
3. Watson JJ, Pati S, Schreiber MA. Plasma Transfusion: History, Current Realities, and Novel Improvement. *Shock*. 2016;46(5):468–79. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000663>
4. Sheffield WP, Singh K, Beckett A, Devine DV. Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review. *Transfusion Medicine Reviews*. 2024;38(1):150807. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2023.150807>
5. Zaza M, Kalkwarf KJ, Holcomb JB. Dried Plasma. *Damage Control Resuscitation*. 2019:145–62. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20820-2_8
6. Pusateri AE, Butler FK, Shackelford SA, Sperry JL, Moore EE, Cap AP, et al. The need for dried plasma — a national issue. *Transfusion*. 2019;59(S2):1587–92. <https://doi.org/10.1111/trf.15261>
7. Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA, Spinella PC, Pati S, Kozar RA, et al. Dried plasma: state of the science and recent developments. *Transfusion*. 2016;56(S2):128–39. <https://doi.org/10.1111/trf.13580>
8. Pusateri AE, Malloy WW, Sauer D, Benov A, Corley JB, Rambharose S, et al. Use of Dried Plasma in Prehospital and Austere Environments. *Anesthesiology*. 2022;136(2):327–35. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004089>
9. Подольский МВ. *Высушивание препаратов крови и кровезаменителей*. М.: Медицина; 1973.

- Podolsky MV. *Drying of blood products and blood substitutes*. Moscow: Medicine; 1973 (In Russ.).
10. Liu QP, Carney R, Sohn J, Sundaram S, Fell M. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion*. 2019;59(2):707–13. <https://doi.org/10.1111/trf.15035>
 11. Popovsky MA, White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood «bridge» for life-saving resuscitation. *Transfusion*. 2021;61:294–300. <https://doi.org/10.1111/trf.16536>
 12. Берковский АЛ, Сергеева ЕЛ, Суворов АВ, Гурвич ИД, Анисимова ЕВ, Савченко ВГ. Получение лиофилизированной плазмы с сохраненной активностью факторов свертывания. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(4):204–8. Berkovskiy AL, Sergeeva EV, Suvorov AV, Gurvits ID, Anisimova EV, Savchenko VG. The development and modification of preparations for the treatment of hemophilia. *Hematology and Transfusion*. 2016;61(4):204–8 (In Russ.). EDN: [XRYSEN](#)
 13. Singh K, Peng HT, Moes K, Colin AK, Beckett A. 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. *British Journal of Haematology*. 2024;204(4):1515–22. <https://doi.org/10.1111/bjh.19298>
 14. Чететкин АВ, Алексеева НН, Старицына НН, Касьянов АД, Голованова ИС. Производство и применение лиофилизированной плазмы: исторические аспекты и современное состояние. *Трансфузиология*. 2018;19(4):67–74. Chechetkin AV, Alekseeva NN, Staritsyna NN, Kas'yanov DA, Golovanova IS. The production and use of lyophilized plasma: historical aspects and current status. *Transfusion*. 2018; 9(4):67–74 (In Russ.). EDN: [IPSVVV](#)
 15. Чететкин АВ, Солдатенков ВЕ, Красняков ВК, Алексеева НН. Служба крови Ленинграда в годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.). *Трансфузиология*. 2015;16(2):69–77. Chechetkin AV, Soldatenkov VE, Krasnjakov VK, Alekseeva NN. Blood service in Leningrad during Great Patriotic War (1941–1945). *Transfusion*. 2015;16(2):69–77 (In Russ.).
 16. Подольский МВ, Агабабова ИС, Константинов ЮА. Типовой регламент производства сухой плазмы. В книге: Буренков С.П., редактор. *Препараты крови*. М.: б.и.; 1976:85–108. Podolsky MV, Agababova IS, Konstantinov YuA. Standard regulations for the production of dryplasma. In the book: Burenkov SP, editor. *Blood preparations*. Moscow: b.i.; 1976: 85–108 (In Russ.).
 17. Sailliol A, Martinaud C, Cap AP, Civiadier C, Clavier B, Deshayes A, et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. *Transfusion*. 2013;53:65–71. <https://doi.org/10.1111/trf.12038>
 18. Martinaud C, Civiadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes A, Sailliol A. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012;117(2):339–46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182608cdd>
 19. Sailliol A. *Blood Plasma Lyophilization Process*. Patent of the United States. No. 2015/0201610; 2015.
 20. Peng HT, Singh K, Rhind SG, da Luz L, Beckett A. Dried Plasma for Major Trauma: Past, Present, and Future. *Life (Basel)*. 2024;14(5):619. <https://doi.org/10.3390/life14050619>
 21. Бондарук ОН, Дашкевич ЭВ, Пасюков ВВ. Лيوфилизированная плазма: оценка эффективности и безопасности. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(1):49–59. Bondaruk ON, Dashkevich EV, Pasiukou VV. Lyophilized plasma: efficiency and safety evaluation. *Hematology. Transfusion. Eastern Europe*. 2021;7(1):49–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.1.004>
 22. Дашкевич ЭВ, Бондарук ОН, Федуро НА, Асаевич ВИ, Курлович ИВ, Демидова РН и др. Оценка эффективности и безопасности лиофилизированной плазмы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(4):102–11. Dashkevich EV, Bondaruk ON, Fiadura NA, Asaevich VI, Kurlovich IV, Demidova RN, et al. Evaluation of the efficacy and safety of lyophilized plasma. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):102–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-13>
 23. Polk TM, Gurney JM, Riggs LE, Cannon JW, Cap AP, Friedrichs PA. Dried plasma: An urgent priority for trauma readiness. *The Journal of Trauma Acute Care Surgery*. 2023;95(2S):S4–6. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004073>
 24. 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. <https://doi.org/10.1111/trf.17139>
 25. Ma Yuyuan, Zhang King Kong, Zhao Xiong, Wang Qiang, Jia Junting, Chen Jingtao, Zhang Huan, Yang Shu, Wang Rui. *Preparation method of freeze-dried blood plasma*. Patent of China No. 113244270; 2022.
 26. Wang Deqing, Fan Bin, Zhong Xiaolong, Chen Xinghui. *Composition for plasma freeze-drying and application thereof*. Patent of China No. 114617903; 2022.
 27. Zhang Jianhui, Kong Qunfang, Liu Xiaodun, Tan Yi. *Preparation method of platelet-rich cytokine plasma freeze-dried powder*. Patent of China No. 111265548; 2020.
 28. Buckley L, Gonzales R. Challenges to producing novel therapies — dried plasma for use in trauma and critical care. *Transfusion*. 2019;59:837–45. <https://doi.org/10.1111/trf.14985>
 29. Sheffield WP, Devine VD. Rejuvenated and safe: Freeze-dried plasma for the 21st century. *Transfusion*. 2022;62(2):257–60. <https://doi.org/10.1111/trf.16803>
 30. Cancelas JA, Nestheide S, Rugg N, Eckerman A, Macdonald VW, Charles ML, et al. Characterization and first-in-human clinical dose-escalation safety evaluation of a next-gen human freeze-dried plasma. *Transfusion*. 2022;62(2):406–17. <https://doi.org/10.1111/trf.16756>
 31. Flaumenhaft EJ, Khat T, Marschner S. Retention of Coagulation Factors and Storage of Freeze-Dried Plasma. *Military medicine*. 2021;186(Suppl 1):400–7. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa347>
 32. Peng HT, Moes K, Singh K, Rhind SG, Pambrun C, Jenkins C, et al. Post-Reconstitution Hemostatic Stability Profiles of Canadian and German Freeze-Dried Plasma. *Life*. 2024;14(2):172. <https://doi.org/10.3390/life14020172>
 33. Peng HT, Rhind SG, Devine D, Jenkins C, Beckett A. Ex vivo hemostatic and immuno-inflammatory profiles of freeze-dried plasma. *Transfusion*. 2021;61:119130. <https://doi.org/10.1111/trf.16502>
 34. Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2016.
 35. Weimer KL, Johnson NT, Hlavinka DJ, Parakininkas KP. *Lyophilization container and method of using same*. Patent of the United States. No. 10793327; 2020.
 36. Parakininkas KP, Hansen ET, Weimer KL, Johnson NT, Hlavinka DJ. *Multi-part lyophilization container and method of use*. Patent of the United States. No. 11994343; 2024.
 37. Root H, Penegor SA, Murto JA. *System and method for freeze-drying and packaging*. Patent of the United States. No. 11279510; 2022.

38. Григорьев ЛВ, Высочин ИВ. Система для лиофилизации, хранения и использования биологического материала. Патент Российской Федерации № 2749633; 2021. Grigorev LV, Vysochin IV. *System for lyophilization, storage and use of biological material*. Patent of the Russian Federation. No. 2749633; 2021 (In Russ.).
39. Саркисов АИ, Высочин ИВ. Сдвоенный контейнер для гемокомпонентов и способ его применения. Патент Российской Федерации № 2743609; 2021. Sarkisov AI, Vysochin IV. *Double container for hemocomponents and method for using it*. Patent of the Russian Federation. No. 2743609; 2021 (In Russ.).
40. Саркисов АИ, Высочин ИВ. Контейнер для лиофилизации и способ его использования. Патент Российской Федерации №2808342; 2023. Sarkisov AI, Vysochin IV. *Lyophilization container and method of using it*. Patent of the Russian Federation. No. 2808342; 2023(In Russ.).
41. Саркисов АИ. Контейнер для лиофилизации и переливания гемокомпонентов. Патент Российской Федерации № 2740839; 2021. Sarkisov AI. *Container for lyophilisation and transfusion of hemocomponents*. Patent of the Russian Federation. No. 2740839; 2021 (In Russ.).
42. Эйхлер ОВ, Сидоркевич СВ, Касьянов АД, Кробинец ИИ, Бодрова НН, Матвиенко ОЮ. Лيوфилизированная плазма: современное состояние и перспективы развития. *Трансфузиология*. 2023;24(4):334–42. Eihler OV, Sidorkevich SV, Kasyanov AD, Krobينات II, Bodrova NN, Matvienko OYu. *Lyophilized plasma: current status and perspectives of development*. *Transfusiology*. 2023;24(4):334–42 (In Russ.).
43. Губанова МН, Чемоданов ИГ, Гайворонская ВВ, Аюпова РФ, Кожемяко ОВ, Аверьянов ЕГ и др. Инактивация патогенов в клеточных компонентах. *Трансфузиология*. 2017;3(18):15–36. Gubanova MN, Chemodanov IG, Gayvoronovskaya VV, Ayupova RF, Kozhemyako OV, Averyanov EG, et al. *Pathogens inactivation in the cellular blood components*. *Transfusiology*. 2017;3(18):15–36 (In Russ.). EDN: [UWRLFE](#)
44. Liumbruno GM, Franchini M. Solvent/detergent plasma: pharmaceutical characteristics and clinical experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(1):118–28. <https://doi.org/10.1007/s12399-014-1086-1>
45. Coene J, Devreese K, Sabot B, Feys HB, Vanderkerckhove P, Compennolle V. Paired analysis of plasma proteins and coagulant capacity after treatment with three methods of pathogen reduction. *Transfusion*. 2014;54(5):1321–31. <https://doi.org/10.1111/trf.12460>
46. Кривов ИА, Рагимов АА, Салимов ЭЛ. Влияние лиофилизации на коагуляционный состав вирусинактивированной плазмы крови. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2020;6 (2):172–8. Krivov I, Ragimov A, Salimov E. The influence of lyophilization on the coagulation composition of virus-inactivated blood plasma. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2020;6 (2):172–8 (In Russ.). EDN: [SCPIHB](#)
47. Bux J, Dickhörner D, Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. *Transfusion*. 2013;53(12):3203–9. <https://doi.org/10.1111/trf.12191>
48. Zur M, Glassberg E, Gorenbein P, Epstein E, Eisenkraft A, Misgav M, et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019;59(11):3485–90. <https://doi.org/10.1111/trf.15533>
49. Инновационная отечественная технология получения лиофилизированной плазмы. В сборнике материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». Санкт-Петербург, 2022. Innovative domestic technology for the production of lyophilized plasma. Materials of the scientific and practical conference «Topical issues of hematology and transfusiology». St. Petersburg, 2022 (In Russ.). EDN: [TGKBOJ](#)
50. Отечественная лиофилизированная плазма Лيوплазма для коррекции кровопотери. В сборнике материалов Российского форума по тромбозу и гемостазу. Москва, 2024. National lyophilized plasma Lyoplasma for the correction of blood loss. Materials of the Russian Forum on thrombosis and hemostasis. Moscow, 2024 (In Russ.).
51. Сохранность лиофилизированной плазмы при транспортировке в странах с жарким климатом. В сборнике материалов Всероссийской межведомственной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2021. Safety of lyophilized plasma during transportation in countries with a hot climate. Materials of the All-Russian interdepartmental scientific and practical conference. St. Petersburg, 2021 (In Russ.). EDN: [UXLGOM](#)
52. Bakaltcheva I, O'Sullivan AM, Hmel P. Freeze-dried whole plasma: evaluating sucrose, trehalose, sorbitol, mannitol and glycine as stabilizers. *Thrombosis research*. 2007;120(1):105–16. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.07.005>
53. Brogna R, Oldenhof H, Sieme H, Figueiredo C, Kerrinnes T, Wolkers W. Increasing storage stability of freeze-dried plasma using trehalose. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234502>
54. Good NE, Winget GD, Winter W, Connolly T, Izawa S, Singh RM, et al. Hydrogen ion Buffers for Biological Research. *Hydrogen ion buffers for biological research*. 1966;5(2):467–77. <https://doi.org/10.1021/bi00866a011>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Е. Зиганшина — поиск и анализ источников литературы, анализ патентной информации, написание и оформление текста рукописи; Е.С. Кормщицова — курирование проекта, концепция работы, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Е.Н. Калинина — анализ и интерпретация данных; Е.В. Росина — осуществление патентного поиска; Е.А. Коновалова — поиск источников литературы; С.В. Игнатьев — анализ данных, редактирование текста рукописи; А.В. Лянгузов — сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи; О.В. Эйхлер — утверждение окончательного варианта статьи; К.А. Воробьев — критический пересмотр текста рукописи; И.В. Парамонов — обобщение патентной информации, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

ОБ АВТОРАХ

Зиганшина Светлана Евгеньевна
<https://orcid.org/0000-0002-0949-3783>
ziganshina@niigpk.ru

Кормщикова Елена Сергеевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8158-8445>
Kormshchikova@niigpk.ru

Калинина Елена Николаевна
<https://orcid.org/0000-0001-9754-5522>
kalininaen@niigpk.ru

Росина Елена Владимировна
<https://orcid.org/0009-0004-0228-5115>
rosina@niigpk.ru

Коновалова Екатерина Анатольевна
<https://orcid.org/0000-0001-8508-6365>
konovalovaea@niigpk.ru

Игнатьев Сергей Викторович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>
ignatyev@niigpk.ru

Лянгузов Алексей Владимирович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>
lyanguzov@niigpk.ru

Эйхлер Ольга Валерьевна
<https://orcid.org/0009-0006-4923-9436>
fmba@fmba.gov.ru

Воробьев Константин Анатольевич, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>
vorobiev@niigpk.ru

Парамонов Игорь Владимирович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>
paramonov@niigpk.ru