

Об адекватности контроля качества криопреципитата

У.С. Султанбаев, Р.Ф. Аюпова, А.К. Салихова, Е.Б. Жибурт

ГБУЗ Республиканская станция переливания крови, г. Уфа
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

Резюме

Основное современное направление использования криопреципитата – в качестве источника фибриногена. Данные о соответствии полученного в России криопреципитата стандартам качества не опубликованы.

Цель работы – оценить параметры качества криопреципитата, их соответствие клиническим задачам, а также оценить концентрацию фибриногена в криопреципитатах доноров различных фенотипов системы группы крови АВО.

Методы исследования – по данным отдела контроля качества оценили параметры качества криопреципитата с 2008 по 2013 гг.

Результаты. Активность фактора VIII ни в одном из обследованных в течение 6 лет 239 образцов криопреципитата не была ниже регламентированного предела в 70 МЕ/доза (минимум – 77,2 МЕ/доза). Содержание фибриногена ни в одном из обследованных в течение 2 лет 89 образцов криопреципитата не было ниже регламентированного предела в 140 мг/доза.

Вывод. Все образцы криопреципитата соответствуют требованиям технического регламента. Криопреципитат не используется для коррекции активности фактора VIII, поэтому контрольное исследование этого показателя представляется избыточным. Количество фибриногена в криопреципитате доноров с фенотипом О (n=31) и не-О (n=58) значительно не отличается (p=0,07).

Ключевые слова: служба крови, донор, криопреципитат, фибриноген, фактор VIII, контроль качества.

Введение

Криопреципитат был предложен Джудит Грэм Пул в 1965 году для лечения пациентов с гемофилией А [1]. Криопреципитат получают, размораживая свежезамороженную плазму (СЗП) при температуре от 1°C до 6°C, которую затем центрифугируют, ресуспендируют осажденные белки в плазме и повторно замораживают [2, 3]. Криопреципитат также содержит фибриноген,

фактор Виллебранда, а также фактор XIII. С появлением препаратов фактора VIII криопреципитат не применяют для пациентов с гемофилией (в Республике Башкортостан – с 2005 года). Основное современное направление использования криопреципитата – в качестве источника фибриногена. Также криопреципитат используют для коррекции дефицита фактора Виллебранда и фактора XIII.

В 1991–2009 гг. криопреципитат в России ошибочно классифицировали как лекарственный препарат, требующий соответствующей лицензии на производство [4]. Его получение радикально сократилось (в США в год получают 1,7 млн доз криопреципитата, а в России – менее 25 тысяч доз) [5] и требует «реанимации».

Критерии качества криопреципитата:

объем – от 10 до 20 миллилитров;

фактор VIIIc – не менее 70 международных единиц в дозе;

фибриноген – не менее 140 миллиграммов в дозе.

Не вполне понятно, зачем контролировать активность фактора VIII, если он не является действующим началом криопреципитата [6]. Частота контроля качества криопреципитата в техническом регламенте о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии, не указана. Также не определено – все ли дозы должны соответствовать этим критериям. Неясно, исследовать ли единичные или пулированные образцы. В пользу второго подхода свидетельствуют:

- необходимость одновременного введения пациенту 8–10 единичных доз криопреципитата [2];

- индивидуальная вариабельность активности факторов свертывания, связанная в том числе и с фенотипом эритроцитов (у людей с фенотипом эритроцитов не-O уровни фактора Виллебранда и фактора VIII в плазме на 25% выше, чем у лиц с группой крови O) [7];

- правила Совета Европы [8].

Связь концентрации фибриногена с фенотипом ABO менее изучена. У 114 здоровых добровольцев показано снижение концентрации фибриногена у лиц с фенотипом O по сравнению с другими фенотипами [9]. В Республике Башкортостан подобных исследований не проводилось. Также не обнаружено данных о концентрации фибриногена в криопреципитатах доноров различных фенотипов системы группы крови ABO.

Данные о соответствии полученного в России криопреципитата стандартам качества не опубликованы.

В действующих «Правилах клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» есть два основных медицинских показания к переливанию криопреципитата: гемофилия A и гипофибриногенемия. Однако правила расчета «необходимости в трансфузии (переливании) криопреципитата» основаны на компенсации дефицита фактора VIII, но не фибриногена [10].

Цель исследования

Оценить параметры качества криопреципитата, их соответствие клиническим задачам. Оценить концентрацию фибриногена в криопреципитатах доноров различных фенотипов системы группы крови АВО.

Материалы и методы исследования

По данным отдела контроля качества оценили параметры качества криопреципитата с 2008 по 2013 гг.

В 2008 по 2011 гг. криопреципитат относили к лекарственным средствам и контролировали в соответствии с ФСП 42-8908-07.

С 2012 года криопреципитат исследуется как компонент крови в соответствии с техническим регламентом о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии [8, 11]. Контроль активности фактора VIII проводится согласно российского и европейского руководства в пулах доз различного фенотипа по системе АВО.

Содержание фактора VIII в криопреципитате определяли, используя диагностический набор Фактор VIII–тест и Патоплазма-VIII (НПО «Ренам», Россия).

Содержание фибриногена определяли, используя «Фибриноген-тест для коагулологических исследований» (НПО «Ренам», Россия).

Исследования выполняли на коагулометре оптико-механическом «АПГ2-01 Минилаб 701» (Юнимед, Россия).

Результаты исследовали с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05.

Результаты исследования

Активность фактора VIII ни в одном из обследованных в течение 6 лет 239 образцов криопреципитата не была ниже регламентированного предела в 70 МЕ/доза (минимум – 77,2 МЕ/доза) (табл. 1).

Таблица 1

Активность фактора VIII в криопреципитате (МЕ/доза)

Показатель	n	Среднее	Медиана	Квартиль	
				Нижний	Верхний
2008	63	109,8	106,8	102,6	112,8
2009	56	115,4	112,5	109,95	120
2010	73	114,6	112,6	106,4	122,2
2011	23	118,7	115,8	113,4	126,6
2012	12	107,9	105,7	100,4	108
2013	12	93,8	97,3	78,4	103

Содержание фибриногена ни в одном из обследованных в течение 2 лет 89 образцов криопреципитата не была ниже регламентированного предела в 140 мг/доза (минимум – 153,4 мг/доза) (табл. 2).

Таблица 2

Содержание фибриногена в криопреципитате (мг/доза)

Показатель	n	Среднее	Медиана	Квартиль	
				Нижний	Верхний
2012	48	332,7	318,4	244,7	396
2013	41	309,6	307,7	224,1	384,2

Среднее количество фибриногена в криопреципитате доноров с фенотипом 0 менее 300 мг/доза, однако в существующей выборке не выявлено значимого ($p=0,07$) отличия этого показателя от величины этого показателя в криопреципитатах, приготовленных из плазмы доноров, имеющих другой фенотип (табл. 3).

Таблица 3

Содержание фибриногена в криопреципитате доноров различных фенотипов системы группы крови АВ0 (мг/доза)

Фенотип	n	Среднее	Медиана	Квартиль	
				Нижний	Верхний
A	18	335,7	336,3	285,7	388,8
B	8	336,9	344,4	244	417,8
AB	32	332,3	307,6	272,3	371,9
O	31	296,2	282	224,6	359,2
He-O	58	335	331,9	259,1	391,3

Заключение

Все образцы криопреципитата соответствовали требованиям технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии (2010).

Криопреципитат не используется для коррекции активности фактора VIII, поэтому контрольное исследование этого показателя представляется избыточным.

Целесообразно уточнить параметры контроля качества криопреципитата: размер контрольной выборки, доля соответствующих доз, допустимость пулирования.

Количество фибриногена в криопреципитате доноров с фенотипом 0 ($n=31$) и не-0 ($n=58$) значимо не отличается ($p=0,07$).

Необходимо дополнить «Правила клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» правилами расчета «необходимости в трансфузии (переливании) криопреципитата» для компенсации дефицита фибриногена.

Литература

1. *Pool J.G.* Cryoprecipitated factor VIII concentrate // *Thromb Diath Haemorrh Suppl.* – 1968. – Vol. 35. – P. 35–40.
2. *Жибурт Е.Б.* Трансфузиология: учебник. – СПб: Питер, 2002. – 736 с.
3. *Levy J.H., Goodnough L.T.* How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding // *Blood.* – 2015. – Vol. 125, № 9. – P. 1387–1393.
4. *Жибурт Е.Б.* Обращение компонентов и препаратов крови // *Ремедиум.* – 2004. – № 11. – С. 56–57.
5. *Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др.* Деятельность учреждений службы крови Российской Федерации в 2013 году // *Трансфузиология.* – 2014. – № 3. – С. 4–14.
6. *Goldfinger D., Sifuentes J., Ziman A.* Are current regulations for quality control of cryoprecipitate still appropriate for the 21st century? // *Transfusion.* – 2014. – Vol. 54, № 12. – P. 3254–3255.
7. *Jenkins P.V., O'Donnell J.S.* AB0 blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? // *Transfusion.* – 2006. – Vol. 46, № 10. – P. 1836–1844.
8. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 17th edn.* - Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2013. – 512 p.
9. *Vayá A., Martínez Triguero M., Ricart A., Plumé G., Solves P., Corella D., Romagnoli M.* Erythrocyte aggregability and AB0 blood groups // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 67–72.
10. Приказ Минздрава России от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов».
11. *Стандарты качества в службе крови: под ред. Е.Б. Жибурта.* – М.: НПЦ «Интелфорум», 2005. – 256 с.

Adequacy of cryoprecipitate quality control

U.S. Sultanbaev, R.F. Aupova, A.K. Salikhova, E.B. Zhiburt
Republic Blood Transfusion Station, Ufa
National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow

The main direction of the current use of cryoprecipitate to be a source of fibrinogen. Data obtained in accordance Russian cryoprecipitate quality standards have not been published.

The aim of the study is to evaluate the quality parameters of cryoprecipitate, their compliance with clinical problems, as well as to estimate the concentration of fibrinogen in cryoprecipitate different phenotypes of the donor blood group AB0. According to the quality control department data the quality of cryoprecipitate assessed from 2008 to 2013.

Factor VIII activity in any of the examined for 6 years cryoprecipitate 239 samples does not fall below the regulated limit of 70 IU/dose (min – 77.2 IU/dose). The fibrinogen content in any of the studied for 2 years 89 samples of cryoprecipitate was not regulated lower limit of 140 mg/dose.

Thus, all the samples of cryoprecipitate compliance with technical regulations. Cryoprecipitate is not used for the correction of factor VIII, therefore, control of this indicator seems excessive. The amount of fibrinogen in the cryoprecipitate from blood group 0 (n=31) or-0 (n=58) was not significantly different ($p=0.07$).

Keywords: *blood service, donor, cryoprecipitate, fibrinogen, Factor VIII, quality control.*

Адрес для корреспонденции

Жибурт Евгений Борисович, профессор д.м.н.,
заведующий кафедрой трансфузиологии
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
105203, Москва, Нижняя Первомайская ул., 70
тел. (495) 2117951
e-mail: ezhibert@yandex.ru