



Новые рекомендации по переливанию криопреципитата: что учесть службе трансфузиологии

Евгений Борисович Жибурт

заведующий кафедрой трансфузиологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, профессор, д. м. н.,

Сергей Иванович Кузнецов

директор Самарской областной клинической станции переливания крови, к. м. н.,

Евгений Андреевич Шестаков

доцент, профессор кафедры трансфузиологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, д. м. н.

Вслед рекомендациям по переливанию эритроцитов [5] опубликованы рекомендации «Клиническое использование криопреципитата» [4] (далее – Рекомендации). Документ содержит характеристику этого перспективного компонента крови, технологии его получения и переливания, а также 7 отдельных клинических разделов о переливании криопреципитата в акушерстве, у новорожденных, при травме и других случаях. По просьбе редакции ведущие трансфузиологи страны рассказали, как применить новые Рекомендации при разработке локальных нормативных актов, представили свои замечания и вопросы.

Обсуждаемые Рекомендации подготовлены специалистами и являются наиболее всеобъемлющим современным методическим документом по переливанию криопреципитата в российских клиниках. Следует учитывать перспективы роста

потребности в криопреципитате. Если сопоставить данные последних отчетов служб крови России [15] и США [21] (табл. 1), то можно заметить одинаковые тенденции. По сравнению с предыдущим отчетом заготовка плазмы сократилась, а криопреципитата – увеличилась: в России на 4,1% и 0,5%, а в США на 13,6% и 16,8%, соответственно.

Таблица 1

**Заготовка плазмы и криопреципитата в России и США,
тысяч доз**

Показатель	Россия		США	
	2017	2018	2015	2017
Плазма	1976*	1892	3714	3209
Криопреципитат	42,6	42,8	1857	2168

Примечание: * – учет ведется в литрах; здесь – пересчитано в эквивалентах доз

Небольшое количество выпускаемого в России криопреципитата обусловлено двумя обстоятельствами: в 1991–2009 гг. криопреципитат в России классифицировали как лекарственное средство, для производства которого требовалась соответствующая лицензия; с 2005 г. все больные гемофилией в РФ обеспечены концентратами факторов свертывания крови [7]. В последние годы и потребность клиник, и выпуск криопреципитата СПК увеличиваются.

Ключевые Рекомендации

Согласно различным пунктам Рекомендаций, криопреципитат вводят для профилактики и остановки кровотече-

Внимание

При составлении локальных нормативных актов по правилам назначения криопреципитата рекомендуем следующий текст: «При назначении криопреципитата учитывают концентрацию фибриногена. Клиническое состояние: кровотечение, значительное хирургическое вмешательство или инвазивная процедура. Целевое значение – 1,0 г/л. После переливания 5 доз криопреципитата при необходимости повторно оценивают концентрацию фибриногена» [8].

ния. Целевая концентрация фибриногена у пациентов, нуждающихся в профилактике кровотечения, составляет:

- ~ 1 г/л – цирроз печени (перед малоинвазивной процедурой);
- ~ 1,5 г/л – острый лейкоз;
- ~ 2 г/л – острый промиелоцитарный лейкоз.

Целевая концентрация фибриногена у пациентов с кровотечением составляет:

- ~ 1 г/л – тромболитическая терапия, дети;
- ~ 1,5 г/л – сепсис, дети (кардиохирургия), кардиохирургия, цирроз печени, нейрохирургия, травма, общая хирургия;
- ~ 2 г/л – после родов.

Взрослым пациентам вводят не менее 5 доз криопреципитата [24].

Переливание криопреципитата сопряжено со множественным донорским воздействием и соответствующим ростом риска гемотрансмиссивных инфекций. Поэтому специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) полагают, что в случае недоступности препаратов факторов свертывания крови должен использоваться патоген-редуцированный криопреципитат, в том числе в качестве источника фибриногена [28].

Риск тромбоемболизма

Криопреципитат несет потенциальный риск классических трансфузионных реакций, как и другие компоненты крови. Кроме того, прокоагулянтная активность криопреципитата обуславливает (при передозировке) риск тромбоемболизма. Гиперкоагуляция, наряду с замедлением кровотока и повреждением сосудистой стенки – фактор риска тромбоемболизма [9].

Наличие одного или нескольких факторов риска (возраст старше 70 лет, переливание более 4 доз эритроцитов/свежезамороженной плазмы/криопреципитата, искусственная вентиляция легких продолжительностью более 24 часов, послеоперационные осложнения (например, острое повреждение почек, инфекция/сепсис, неврологическое осложнение) относит кардиологического пациента к высокому риску ВТЭ (венозного тромбоемболизма) [16].

Для детей, оперированных в условиях искусственного кровоснабжения, переливание криопреципитата в дозе 5 мл/кг – фактор риска послеоперационного тромбоза [23].

Вязкоупругие гемостатические тесты

Вязкоупругость – один из видов поведения материала под нагрузкой, при котором одновременно проявляются свойства, характерные как для упругого тела, так и для вязкой жидкости [3].

«Вязкоупругие гемостатические исследования» (viscoelastic haemostatic assays) – лабораторные исследования, общим признаком которых является то, что твердость свертка крови (или зависящие от нее другие параметры) определяют непрерывно, от образования первых волокон фибрина до растворения свертка крови фибринолизом. Твердость свертка крови является функциональным параметром, который важен для свертывания крови *in vivo*, поскольку сверток должен сопротивляться давлению крови и напряжению сдвига в месте травмы сосудов. Твердость свертка является результатом многих взаимосвязанных процессов: запуска свертывания, образования тромбина, образования и полимеризации фибрина, активации тромбоцитов, взаимодействия фибрина и тромбоцитов и может быть уменьшена фибринолизом. Таким образом, путем использования вязкоупругого мониторинга можно оценить все эти механизмы системы свертывания [16].

Рекомендации содержат много показателей вязкоупругих тестов – тромбоэластографии (ТЭГ) и тромбоэластометрии

К сведению

Криопреципитат – компонент донорской крови человека, содержащий фракцию криоглобулинов плазмы, получаемый при размораживании свежзамороженной плазмы (СЗП) при температуре чуть выше 0 °С. В результате этого процесса в контейнере остается жидкая часть (криосупернатантная плазма) и осадок – криопреципитат.

В состав криопреципитата входит основная доля содержащихся в плазме белков:

- фибриноген;
- фактор свертывания VIII (FVIII);
- фактор XIII (FXIII);
- фактор Виллебранда (FW);
- фибронектин.

Криопреципитат может приготовить любая организация, имеющая лицензию на заготовку крови [10].

Криопреципитат готовят из донорской плазмы.

(РОТЭМ). В Рекомендациях эти методы названы «вискоэластичными методами оценки гемостаза»*.

Следует иметь в виду, что сведения о точности вязкоупругих гемостатических исследований опубликованы не очень широко, хотя субъективные характеристики оператора, видимо, оказывают существенное влияние на результат исследования. В одном исследовании с 7 операторами коэффициенты вариации отдельных показателей составили 2,6–11,2% для РОТЭМ и 7,4–19% ТЭГ [18]. Межлабораторное сравнение с образцами внешнего контроля качества показывает гораздо худшую точность: 7–49% для ТЭГ и 7–83% для РОТЭМ [24].

Российские ученые также констатируют отличия референсных интервалов тромбоэластометрии от рекомендованных производителем и подтверждают необходимость выработки референсных интервалов внутри каждой конкретной лаборатории [1].

Замечания к Рекомендациям

Нет определения «единицы» криопреципитата. В рекомендациях часто используется термин «единица криопреципитата». Но нет определения, что такое «единица».

Как решить проблему. Логично единицей считать криопреципитат, полученный из дозы цельной крови донора. Но сначала из этой крови нужно выделить плазму.

Цельную кровь заготавливают дозами объемом 450 ± 50 мл. Объем плазмы, полученной из этой дозы, вовсе не регламентирован федеральными правилами** (далее – Правила-797). Из крови получают:

- 1) эритроцитную массу (эритроциты взвешены в плазме) или
- 2) эритроцитную взвесь (эритроциты взвешены в специальном добавочном растворе).

* У заведующего КДЛ слово «вискоэластичный», скорее, ассоциируется с whisky, нежели с ТЭГ.

** Постановление Правительства 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 РФ».

Во втором случае объем плазмы, полученной из одной дозы крови, – больше, около 300 мл. Потому что в контейнер с эритроцитами плазма не идет. Логично просить станцию переливания крови (СПК) готовить криопреципитат из больших доз плазмы, чтобы в нем было больше лечебных белков.

Еще вариант – готовить криопреципитат из аферезной плазмы (полученной при плазмаферезе). Ее объем может быть до 700 мл, а концентрация белков – выше.

Содержится лишний этап центрифугирования при получении криопреципитата. Способ получения криопреципитата, приведенный в Рекомендациях, на наш взгляд, содержит лишний этап центрифугирования. Этот способ вовсе не единственный.

Как решить проблему. В соответствии с европейскими правилами допускается размораживать плазму в течение ночи при температуре от +2 до +6 °С либо с использованием сифонной технологии быстрого размораживания*. Второй способ более 10 лет успешно применяется в России [22].

В течение нескольких десятилетий не устаревает рекомендация каждой СПК выбрать свой способ получения криопреципитата, ориентированный на максимальный выход необходимого белка [22], в настоящее время – фибриногена.

Отмечено, что содержание фибриногена в дозах криопреципитата варьируемо. Рекомендации приводят пример вариативности содержания фибриногена в дозах криопреципитата, полученных в одном центре: от 108 до 711 мг.

Как решить проблему. Проблема может быть не только в способе переработки крови, но и в отличиях концентрации фибриногена в крови разных доноров. Для стандартизации концентрации белков в плазме применяют ее пулирование [2]. СПК может пулировать до 12 компонентов крови отдельных доноров.

* Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 19th edn. Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2017. 545 p.

Гемофилию и дефицит фактора XIII предлагается лечить криопреципитатом. Пациенты с дефицитом факторов VIII (гемофилия А), IX (гемофилия В) и Виллебранда (болезнь Виллебранда) имеют возможность получать лекарственные препараты – концентраты соответствующих белков. Концентрация фактора XIII в криопреципитате лишь в 3 раза выше, чем в плазме [19]. Поэтому если нет риска циркуляторной перегрузки [12], дефицит фактора XIII оптимально восполнять донорской плазмой.

Как решить проблему. Нет доказательств эффективности коррекции уровня фибронектина криопреципитатом или другими компонентами крови. Концентрат фибриногена в России не зарегистрирован. Из всех гемостатических факторов при кровопотере первым истощается фибриноген. Соответственно, криопреципитат – продукт выбора для коррекции гипофибриногенемии [6].

Избыточный контроль активности фактора VIII. Описание характеристик криопреципитата дублирует текст федеральных правил, воспроизводя и ошибку – избыточный контроль активности фактора VIII.

Как решить проблему. Согласно европейским правилам контролировать активность фактора VIII в криопреципитате нужно, если он используется для лечения гемофилии (в России сейчас практически не используется с этой целью). Контроля уровня фибриногена вполне достаточно для гарантии качества криопреципитата.

Внимание

По Правилам-797 после переливания в гемоконтейнере должно остаться 5 мл компонента крови, хранящиеся 48 часов для расследования возможной трансфузионной реакции. При переливании 10 отдельных доз криопреципитата объемом 30 мл непроизводительный остаток составит 50 мл, или 17% приготовленных компонентов донорской крови. Если попросить СПК приготовить пулированный криопреципитат, непроизводительный остаток сократится до 1,7%. Столь же существенно сократится и работа оператора, подключающего контейнер к системе для переливания крови. Вывод: заказывайте пулированный криопреципитат.

Излишняя ориентированность на зарубежные рекомендации при выборе криопреципитата. Принципы выбора криопреципитата в зависимости от группы крови реципиента и донора по системе АВО воспроизводят британскую рекомендацию [26], основанную на низкой распространенности фенотипа АВ (четвертая группа крови) и дефиците соответствующих продуктов крови. В России фенотип АВ встречается в три раза чаще [13] (табл. 2).

Как решить проблему. Соответственно, при отсутствии одногруппного криопреципитата нужно использовать продукты не групп А и В или О (как в Рекомендациях), а криопреципитат группы АВ (как в Правилах-797).

Таблица 2

**Группы крови АВО у населения России
и Великобритании, %**

Фенотип	Россия	Великобритания
О	33	47
А	37	42
В	21	8
АВ	9	3

Список использованной литературы

1. Авдушкина Л.А., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Метод тромбоэластографии/тромбоэластометрии в оценке системы гемостаза: прошлое и настоящее. Референтные интервалы // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. № 5 (30). С. 26–33.
2. Буркитбаев Ж.К., Абдрахманова С.А., Бибиков Ж.Ж. и др. Первый опыт получения пулированной патоген-редуцированной плазмы для переливания // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2020. Т. 6, № 1. С. 134–139.
3. Вязкоупругость. Большая Советская Энциклопедия // bigenc.ru/physics/text/2380961.
4. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б. и др. Клиническое использование криопреципитата // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65, № 1. С. 87–114. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114> (в интернете – <http://transfusion.ru/2020/03-13-1.pdf>).

5. Жибурт Е.Б., Танкаева Х.С., Шестаков Е.А. Новые рекомендации по переливанию эритроцитов: что учесть службе трансфузиологии // Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 3. С. 40–53.
6. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8, № 4. С. 71–77.
7. Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее // Гематология и трансфузиология. 2019. Т. 64, № 1. С. 16–20.
8. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Мадзаев С.Р. Как переливать кровь. М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2018. 74 с.
9. Папаян Л.П., Каргин В.Д. Современные перспективы лечения и профилактики тромбоземболизма // Трансфузиология. 2006. Т. 7, № 1. С. 48–64.
10. Султанбаев У.С., Аюпова Р.Ф., Салихова А.К., Жибурт Е.Б. Об адекватности контроля качества криопреципитата // Трансфузиология. 2016. Т. 17, № 3. С. 41–46.
11. Строганова И.А. Опыт работы Мурманской областной станции переливания крови по повышению качества компонента донорской крови «криопреципитат замороженный» // Трансфузиология. 2008. Т. 9, № 4. С. 41–49.
12. Чемоданов И.Г., Гореликова Л.Г., Ляковский А.И. и др. Инструмент профилактики трансфузионной циркуляторной перегрузки // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. № 4. С. 93–95.
13. Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А., Мамадалиев Д.М., Жибурт Е.Б. Связь группы крови с гемотрансфузиями и летальностью в многопрофильной клинике // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13, № 4. С. 91–92.
14. Чемоданов И.Г., Федотов П.А., Шестаков Е.А. и др. Применение криопреципитата при острой массивной кровопотере // Трансфузиология. 2019. Т. 20. № 1. С. 49–54.
15. Четкин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2018 году // Трансфузиология. 2019. Т. 20, № 3. С. 160–170.
16. Шуберт А., Ромеро-Галеано Х., Кеслер М. Измерительное устройство для измерения характеристик пробы жидкости, в частности, вязкоупругих характеристик пробы крови. Патент RU 2 519749. С. 2.
17. Ahmed A., Koster A., Lance M. et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Cardiovascular

and thoracic surgery // *Eur J Anaesthesiol.* 2018. Vol. 35. P. 84–89. doi: 10.1097/EJA.0000000000000708.

18. Anderson L., Quasim I., Steven M. et al. Interoperator and intraoperator variability of whole blood coagulation assays: a comparison of thromboelastography and rotational thromboelastometry // *J CardiothoracVascAnesth.* 2014. Vol. 28. P. 1550–1557. doi: 10.1053/j.jvca.2014.05.023.

19. Caudill J., Nichols W., Plumhoff E. et al. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma // *Transfusion.* 2009. Vol. 49. P. 765–770. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02021.x.

20. Curry N., Davenport R., Pavord S. et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline // *Br J Haematol.* 2018. Vol. 182. P. 789–806. doi: 10.1111/bjh.15524.

21. Jones J.M., Sapiano M.R.P., Savinkina A.A. et al. Slowing decline in blood collection and transfusion in the United States – 2017 // *Transfusion.* 2020 Mar;60 Suppl 2:S1-S9. doi: 10.1111/trf.15604. Epub 2020 Feb 21.

22. Hoffman M., Jenner P. Variability in the fibrinogen and von Willebrand factor content of cryoprecipitate. Implications for reducing donor exposure // *Am J Clin Pathol.* 1990. Vol. 93. P. 694–697.

23. Hunt R., Hoffman C., Emani S. et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease // *J ThrombHaemost.* 2017. Vol. 15. P. 2306–2316. doi: 10.1111/jth.13860.

24. Kitchen D.P., Kitchen S., Jennings I. et al. Quality assurance and quality control of thromboelastography and rotational Thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience // *SeminThrombHemost.* 2010. Vol. 36, № 7. P. 757–763. doi: 10.1055/s-0030-1265292.

25. Medical definition of thromboembolism // <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=25032> (по состоянию на 26.03.2020)

26. Norfolk D., editor. *Handbook of Transfusion Medicine.* 5th ed. Sheffield: United Kingdom Blood Services; 2014.

27. Venousthromboembolism // heart.org/en/health-topics/venous-thromboembolism (по состоянию на 26.03.2020).

28. WHO Blood Regulators Network (BRN). Position statement on use of pathogen reduced cryoprecipitate in settings where commercial clotting factor concentrates are unavailable or unaffordable // who.int/bloodproducts/brn/BRN-Position-Statement-on-Pathogen-reduced-Cryoprecipitate_12112019.pdf (по состоянию на 26.03.2020).

ПАМЯТКА

Практические советы лабораториям, внедряющим вязкоупругие тесты

- ✓ Контрольные диапазоны должны быть определены для конкретной лаборатории, а при вводе нового прибора – определены повторно.
- ✓ Для методов без использования картриджей персонал должен быть обучен и хорошо владеть техникой пипетирования. Обучение и компетентность должны быть задокументированы.
- ✓ Антикоагулированные образцы нужно обследовать в течение четырех часов; период выдержки не требуется.
- ✓ Внутрилабораторный контроль следует выполнять: ежедневно – при большом объеме исследований или еженедельно – при малом объеме исследований.
- ✓ Измерения ТЭГ и РОТЭМ не должны использоваться взаимозаменяемо.
- ✓ Рекомендуется участие в аккредитованной программе внешнего контроля качества [20].