

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОПРЕЦИПИТАТА

Криопреципитат — компонент донорской крови человека, получаемый при оттаивании свежзамороженной плазмы и содержащий факторы свертывания VIII, FXIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген.

Криопреципитат получают при размораживании свежзамороженной плазмы при температуре от 1 до 6 °С, что приводит к преципитации криопротеинов, содержащих факторы свертывания VIII, FXIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген, ее последующем центрифугировании, ресуспендировании осажденных белков в небольшом объеме плазмы и повторном замораживании. Криопреципитат хранят при температуре не выше -25 °С в течение 36 месяцев. Показания к переливанию криопреципитата: гемофилия А, болезнь Виллебранда, дефицит фактора XIII, врожденная афибриногенемия и гипофибриногенемия, приобретенная гипофибриногенемия. Эти показания могут возникнуть в акушерстве, неонатологии, кардиохирургии, нейрохирургии, гематологии, ортопедии, общей хирургии, при трансплантации печени, диссеминированном внутрисосудистом свертывании.

Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/отбора доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;
- поиск публикаций в электронных базах данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE, публикации, вошедших в Кокрановскую библиотеку, с использованием ключевых слов «криопреципитат», «исследования», «рандомизированные», «рекомендации», а также на опыте участников.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств.

Общая характеристика криопреципитата

Криопреципитат разработан доктором Judith Pool, которая в 1965 г. обнаружила, что при медленном оттаивании замороженной плазмы получается «глобулиновый преципитат», содержащий факторы свертывания. Относительно низкая стоимость полученного продукта и простота получения способствовали его широкому распространению для лечения гемофилии А и болезни Виллебранда.

В 1997-2004 гг. количество выпущенных ежегодно единиц криопреципитата колебалось от 263 897 (в 2000 г.) до 297 890 (в 2002 г.) (1,8 единицы на 1000 населения), затем в течение 8 последующих лет количество выпущенных ежегодно единиц криопреципитата сокращалось, достигнув исторического минимума в 2012 г. - 23 663 единицы (0,16 единицы на 1000 населения). Можно выделить две основные причины снижения выпуска и потребления криопреципитата: в 1991-2009 гг. криопреципитат в России классифицировали как лекарственное средство, для производства которого требовалась соответствующая лицензия; с 2005 г. все больные гемофилией в Российской Федерации обеспечены концентратами факторов свертывания крови.

В настоящее время криопреципитат - компонент донорской крови человека, содержащий фракцию криоглобулинов плазмы, получаемый при оттаивании свежзамороженной плазмы (СЗП), что

приводит к преципитации криопротеинов, содержащих фактор свертывания VIII (FVIII), фактор XIII (FXIII), фактор Виллебранда (FW), фибронектин и фибриноген, которые подвергают центрифугированию и ресуспендируют в небольшом объеме плазмы. Каждая единица криопреципитата содержит не менее 70 МЕ FVIII и примерно 75-100 ЕД FW. Считается, что криопреципитат содержит большое количество фибриногена, на самом деле в нем остается лишь 32 % от фибриногена, бывшего в СЗП, однако поскольку криопреципитат ресуспендируют в малом объеме плазмы, концентрация фибриногена в нем значительно выше, чем в плазме, варьируя от 3 до 32 г/л.

Замораживание и оттаивание плазмы генерирует процесс образования микрочастиц мембран тромбоцитов, которых в криопреципитате в 265 раз больше, чем в плазме. Эти микрочастицы содержат гликопротеины, которые взаимодействуют с фибриногеном, тромбоцитами, фактором Виллебранда и другими белками, усиливая гемостатическое действие криопреципитата.

Хранение и транспортировка

Стабильность криопреципитата зависит от условий хранения, в том числе от возможной температуры хранения. Хранение криопреципитата осуществляется в медицинском холодильном оборудовании, предназначенном для хранения компонентов донорской крови, при температуре не выше -25 °С в течение 36 месяцев (включая срок годности карантинизированной СЗП, из которой заготовлен криопреципитат). При транспортировке необходимо поддерживать температуру, приближенную к температуре хранения, но не выше -18 °С. Необходимо наличие средств измерения температуры при хранении, а также при транспортировке, если ее время превышает 30 минут. Медицинская организация, получающая криопреципитат, должна удостовериться, что контейнеры оставались замороженными в течение всего времени транспортировки.

Размороженный криопреципитат может храниться при комнатной температуре не более 4 ч.

Маркировка

Маркировка должна соответствовать требованиям нормативной документации.

На этикетке должна присутствовать следующая информация:

- 1) наименование организации-производителя;
- 2) уникальный идентификационный номер компонента, состоящий из номера донации и дополнительного кода для конкретного компонента;
- 3) номер донора
- 4) наименование компонента крови;
- 5) группа крови по системе АВ0;
- 6) дата донации;
- 7) дата окончания срока годности;
- 8) наименование антикоагулянта;
- 9) дополнительная информация о компоненте (ка- рантинизация, патогенредукция);
- 10) объем и масса компонента;
- 11) условия хранения и транспортировки.

Обеспечение качества

Криопреципитат получают из карантинизированной или патогенредуцированной СЗП. Одна единица криопреципитата несет в себе такой же риск передачи вирусной инфекции, как и одна единица плазмы. Респициенту, как правило, переливается множество единиц криопреципитата, что увеличивает риск инфицирования. Обработка метиленовым синим в сочетании с ультрафиолетовым облучением приводит к уменьшению количества фибриногена в криопреци- питате на 18-41 %.

Меры предосторожности

Размораживание компонентов донорской крови производится с использованием специально предназначенных медицинских изделий, обеспечивающих контроль температурного режима, с регистрацией параметров температурного режима по каждой единице компонента донорской крови в

медицинской документации. Контейнер с криопреципитатом следует размораживать при +37 °С сразу же после извлечения из условий хранения. Соблюдение условий размораживания обеспечивает растворение преципитата. Криопреципитат нельзя замораживать повторно.

Иммуногематология переливания криопреципитата

Для исключения риска гемолиза, обусловленного несовместимостью по системе АВ0, рекомендуется переливать в качестве первой линии идентичный по системе АВ0 криопреципитат. В экстренных случаях по жизненным показаниям допустимо переливание неидентичного по АВ0 криопреципитата, т. е. без учета группы крови по системе АВ0. Риск аллоиммунизации по системе резус при переливании RhD положительного криопреципитата RhD отрицательному реципиенту незначителен, поэтому при переливании криопреципитата совместимость донора и реципиента по резус-принадлежности и антигенам эритроцитов С, с, Е, е, К не учитывается.

Переливание криопреципитата

Размороженный криопреципитат должен быть использован немедленно. Если необходимо отложить трансфузию, то криопреципитат может храниться при комнатной температуре не более 4 ч. При переливании криопреципитата биологическая проба может не выполняться в связи с малым объемом компонента.

Неблагоприятные реакции и осложнения после переливания криопреципитата

Наиболее частыми неблагоприятными реакциями и осложнениями при трансфузии криопреципитата являются следующие:

- Негемолитические трансфузионные реакции. Криопреципитат по сравнению с СЗП имеет меньший риск аллергических и фебрильных реакций, хотя возможны и негемолитические трансфузионные реакции (озноб, лихорадка и крапивница).
- Трансфузионно обусловленное острое повреждение легких (transfusion related acute lung injury — TRALI) описано после трансфузий криопреципитата, риск TRALI оценен как 1 на 317 000 единиц криопреципитата.
- Появление ингибитора FVIII выявляют у 10-17 % больных гемофилией после лечения криопреципитатом.
- Образование антител к фибриногену возможно при лечении врожденной афибриногемии и гипофибриногемии криопреципитатом. Эти антитела не нейтрализуют фибриноген, но укорачивают период полужизни вводимого фибриногена, вследствие чего требуется непрерывное введение препаратов и компонентов, содержащих фибриноген.
- Передача вирусов (гепатит, ВИЧ и т. д.) возможна, несмотря на тщательность отбора доноров и проводимые исследования.
- Сепсис как результат непреднамеренной бактериальной контаминации.
- Гемолиз эритроцитов реципиента. Редко гемолиз возникает вследствие высокого титра аллоагглютининов у донора.
- Передача других патогенов, которые не исследуются или еще не известны.

Использование криопреципитата в различных клинических ситуациях

Показаниями к переливанию криопреципитата могут быть:

- гемофилия А;
- болезнь Виллебранда;
- дефицит FXIII;
- врожденная гипофибриногемия/афибриногемия;
- приобретенная гипофибриногемия.

Клиническое использование криопреципитата при гемофилии А

В основе лечения больных неосложненной формой гемофилии А лежит специфическая заместительная терапия концентратами FVIII (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации А*).

Использование криопреципитата возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации С*).

Количество единиц криопреципитата для лечения больных гемофилией А рассчитывается по формуле:

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{\text{ОЦП} \times \Delta \text{FVIII: C}}{100} \times 0,8$$

где ОЦП — объем циркулирующей плазмы, мл, $\Delta \text{FVIII: C}$ - на сколько % надо повысить плазменную активность FVIII: C

Время полужизни FVIII колеблется от 8 до 12 ч, следовательно, необходимы повторные трансфузии криопреципитата для поддержания терапевтического эффекта (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации С*).

Ответ на введение криопреципитата по FVIII: C может быть вариабельным.

У 10—17 % больных гемофилией А после лечения криопреципитатом вырабатывается ингибитор FVIII и может отсутствовать прирост плазменной активности FVIII. Потому необходимо измерять плазменную активность FVIII после лечения. О повышении активности FVIII выше 30—50 % свидетельствует укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Рекомендации

- Для лечения больных гемофилией А рекомендуется использовать очищенные, вирусиактивированные, плазматические или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации А*).

- Использование криопреципитата для лечения больных гемофилией А возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации Б*).

Клиническое использование криопреципитата при болезни Виллебранда

Для проведения заместительной терапии при лечении болезни Виллебранда препаратом выбора являются вирусиактивированные концентраты FW/FVIII. Криопреципитат является препаратом второй линии, он вводится при болезни Виллебранда только больным, у которых не получен ответ на десмопрессин, или при отсутствии концентратов факторов, содержащих FW/FVIII. При болезни Виллебранда взрослым вводят 10- 12 единиц криопреципитата каждые 12 ч, детям - 1 единица на каждые 6 кг массы тела (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации С*).

Рекомендации

- Для лечения больных болезнью Виллебранда рекомендуется использовать очищенные, вирусиактивированные, плазматические концентраты факторов свертывания (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации А*).

- Использование криопреципитата для лечения болезни Виллебранда возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации Б*).

Клиническое использование криопреципитата при дефиците FXIII

Коагуляционный FXIII состоит из четырех полипептидных цепей - двух А-цепей и двух В-цепей. В-цепи синтезируются в печени, А-цепи — в печени и костном мозге. FXIII хранится в тромбоцитах, мегакариocyтах, клетках матки, плаценты, простаты. Активация плазменной формы FXIII протекает в 2 этапа. Вначале под действием тромбина или FXa происходит расщепление А-цепей с освобождением пептида активации, затем тетрамер распадается с образованием активного фермента, состоящего из А-цепей. Под действием FXIIIa происходит сшивание смежных молекул фибрин-мономеров в полимере, стабилизируя сеть фибрина. Такие лабораторные тесты, как АЧТВ,

протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), не выявляют дефицит FXIII. Дефицит FXIII может отразиться на результатах вискоэластичных тестов в виде уменьшения максимальной амплитуды на тромбоэластограмме (ТЭГ) или максимальной плотности сгустка (maximum clot firmness - MCF) на тромбоэластометре при ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ). Однако для подтверждения дефицита FXIII необходимо его количественное измерение. Референсные значения плазменной активности FXIII составляют 70-140 %. Тенденция к кровоточивости появляется при уменьшении его активности ниже 30 %.

Врожденный дефицит FXIII - редкое генетическое заболевание, встречается с частотой 1 случай на 2-3 млн населения. Клинически проявляется подкожными гематомами (57 %), отсроченными кровотечениями из пуповины у новорожденных (56 %), межмышечными гематомами (49 %), кровотечениями после операций (40 %), внутримозговыми гематомами (34 %), высоким риском спонтанных аборт. Приобретенный дефицит FXIII коррелирует с гипофибриногенемией и может возникнуть при кровотечениях в акушерстве, травме, кардиохирургии, ортопедии и т. д.

Гемостаз достигается при плазменной активности FXIII всего 2-3 %. По сравнению с другими факторами свертывания FXIII имеет большой период полужизни (9-10 дней). При врожденном дефиците FXIII вводят 1 единицу криопреципитата на каждые 5 кг массы тела больного, что обеспечивает плазменную активность 10 ед/кг FXIII. Расчет количества единиц криопреципитата для лечения дефицита FXIII проводится по формуле:

Количество единиц криопреципитата = 0,2 x масса тела (кг).

Поскольку период полужизни FXIII большой, трансфузии криопреципитата повторяют через 3-6 недель (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Рекомендации

- Для лечения больных с дефицитом FXIII может быть использован криопреципитат (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

- Для лечения больных с дефицитом FXIII трансфузии криопреципитата повторяют через 3-6 недель (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата при кровотечении, обусловленном тромболитической терапией

При развитии геморрагического синдрома, обусловленного тромболитической терапией и развившейся вследствие нее гипофибриногенемии <1 г/л, необходимо прекратить введение тканевого активатора плазминогена, перелить 10 единиц криопреципитата (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата при сепсисе

Для больных сепсисом характерно повышение плазменной концентрации фибриногена как белка острой фазы. Гипофибриногенемия при сепсисе менее 1,5 г/л развивается обычно вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в 3,5 % случаев и может быть причиной возникновения геморрагического синдрома. Помимо фибриногена, при сепсисе отмечается уменьшение концентрации фибронектина плазмы. Фибронектин является основным опсоином для макрофагов. В ранних неконтролируемых исследованиях трансфузия криопреципитата, используемая для восполнения фибронектина у больных с сепсисом, улучшала у них функции почек и легких, гемодинамику. Однако последующие контролируемые исследования не подтвердили эти положительные эффекты криопреципитата, поэтому трансфузии криопреципитата не показаны для восполнения содержания фибронектина плазмы при сепсисе.

Рекомендации

- У больных сепсисом трансфузии криопреципитата показаны при развитии геморрагического синдрома и уменьшения плазменной концентрации фибриногена менее 1,5 г/л (*уровень доказательности VI, степень надежности рекомендации C*).

У больных сепсисом трансфузии криопреципитата не показаны для восполнения содержания фибронектина плазмы (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации A*).

Клиническое использование криопреципитата при гипофибриногенемии

Фибриноген - глобулин молекулярной массой 350 000 дальтон. В норме содержание фибриногена в плазме крови поддерживается в пределах 2-4 г/л. Средний период физиологического распада фибриногена составляет $93,6 \pm 13,7$ суток. За сутки его образуется около 0,04 г/л. Фибриноген превращается в фибрин под действием тромбина. Расщепление фибриногена тромбином приводит к высвобождению фибринопептида А и фибринопептида В. Затем происходит спонтанная полимеризация образовавшихся фибрин-мономеров в сгустки, которые стабилизируются свертывающим фактором XII в прочный фибрин полимер. Под действием плазмина фибрин расщепляется до продуктов деградации. Гипофибриногенемия приводит к удлинению АЧТВ, тромбинового времени, однако это происходит лишь при уменьшении плазменной концентрации фибриногена менее 1 г/л.

Качественные изменения фибриногена происходят при дисфибриногенемиях, при которых изменена структура фибриногена, однако содержание самого белка в крови (антигена) нормальное или снижено непропорционально функции. Дисфибриногенемии могут проявляться кровотечениями, тромбозами или не иметь никаких проявлений. Клинические проявления геморрагических дисфибриногенемий сходны с проявлениями гипофибриногенемии.

Наиболее выраженное количественное снижение плазменной концентрации фибриногена регистрируется при врожденном дефиците фибриногена. Чаще встречается приобретенная гипофибриногенемия, к которой могут приводить кровопотеря, нарушение синтеза при патологии печени, потребление при синдроме ДВС, дилуция, гиперфибринолиз.

Расчет количества единиц криопреципитата при гипофибриногенемии

Взрослому больному должно переливаться не менее 5 единиц криопреципитата.

Количество единиц криопреципитата для коррекции гипофибриногенемии может быть рассчитано одним из следующих способов. Следует отметить, что все способы являются приблизительными, и потребность в трансфузиях криопреципитата может быть больше при наличии потребления, продолжающегося кровотечения, гиперфибринолиза.

1. Расчет по массе тела:

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{5}$$

5

2. Расчет по объему циркулирующей крови

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{(\text{ФГНж} - \text{ФГНим}) \times \text{МТ} \times 70 \times (1 - \text{Hct})}{250}$$

где ФГНж - желаемая концентрация фибриногена (г/л), ФГНим - имеющаяся концентрация фибриногена (г/л), МТ - масса тела (кг), 70 - коэффициент пересчета массы тела в объем циркулирующей крови, Hct - гематокрит, 250 - среднее количество фибриногена в мг в одной единице криопреципитата.

3. Расчет по результатам ротационной тромбоэластометрии

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{\text{Целевой FIBTEM MCF} - \text{Имеющийся FIBTEM MCF}}{24} \times \text{МТ}$$

24

Клиническое использование криопреципитата при врожденном дефиците фибриногена

Афибриногенемия — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, которое проявляется кровотечениями, частота в популяции составляет 1: 1 000 000. Лечение врожденного дефицита фибриногена зависит от тяжести и локализации геморрагического синдрома, ургентности ситуации. Гемостатическая терапия может проводиться по требованию и в профилактическом режиме. При геморрагическом синдроме лечение начинают с нетрансфузионных методов (антифибринолитики, местное применение фибринового клея, эстрогены-прогестероны при менструальном кровотечении

у женщин и т. д.). Лишь при неэффективности этих методов применяют криопреципитат. Криопреципитат назначают при геморрагическом синдроме у больных с врожденным дефицитом фибриногена из расчета: начало терапии - 1 единица на каждые 5 кг массы тела больного; поддержание 1 единица на каждые 15 кг массы тела больного. Терапия продолжается ежедневно или через день, если отсутствуют признаки потребления. Цель трансфузий криопреципитата - поддержание плазменной концентрации фибриногена более 1 г/л до прекращения лечения кровотечения [40].

Профилактика у больных с врожденным дефицитом фибриногена рутинно не проводится, поскольку кровотечения у них редки. Профилактика проводится у детей, чтобы предупредить у них кровотечение (первичная профилактика). Профилактика может быть использована у взрослых с врожденным дефицитом фибриногена, у которых есть склонность к тяжелому геморрагическому синдрому (межмышечные гематомы, гемартрозы, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в ЦНС, внутримозговые гематомы и т. д. (вторичная профилактика). Фибриноген имеет период полужизни 3-5 дней. С профилактической целью для поддержания плазменной концентрации достаточно переливать криопреципитат раз в 7-10 дней.

Особую группу больных составляют женщины с афибриногенемией. Большинство женщин с афибриногенемией страдают тяжелыми меноррагиями. Часто у них не наступает беременность из-за вагинальных кровотечений. Это также объясняет большую частоту повторных спонтанных аборт в течение первых 5-8 недель. У беременных с афибриногенемией рекомендуется начинать профилактику как можно раньше (с 6-7-й недели гестации), чтобы предотвратить потерю плода. Чтобы предотвратить потерю плода и профилактить кровотечение у беременных, страдающих афибриногенемией, рекомендуется поддерживать плазменную концентрацию фибриногена во время беременности как минимум $>0,6$ г/л (оптимально >1 г/л). Во время родов рекомендуется поддерживать плазменную концентрацию фибриногена $>1,5$ г/л (оптимально >2 г/л) (*уровень доказательности VI, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата при приобретенной гипофибриногенемии

Клиническое использование криопреципитата в акушерстве

Кровотечение - одна из основных причин летальности в акушерстве. Множество работ свидетельствует, что плазменная концентрация фибриногена является предиктором послеродового кровотечения. Приобретенная гипофибриногенемия при кровотечении у акушерских пациенток была одним из первых показаний к введению компонентов крови, содержащих фибриноген. При беременности плазменная концентрация фибриногена в норме может повыситься до 5-6 г/л, поэтому плазменная концентрация фибриногена 2 г/л уже представляет риск кровотечения.

Рекомендации

- В акушерстве при периперационном кровотечении триггером для трансфузии криопреципитата является концентрация фибриногена плазмы <2 г/л, или FIBTEM A5 <12 мм, или функциональный фибриноген (FLEV) <2 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).
- При кровотечении в родах, если FIBTEM MCF >12 мм, трансфузии криопреципитата не улучшат гемостаз (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).
- При послеродовом кровотечении следует поддерживать плазменную концентрацию фибриногена >2 г/л (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата у новорожденных и детей

У новорожденных нижняя граница плазменной концентрации фибриногена колеблется от 0,7 до 1,6 г/л в зависимости от гестационного и постнатального возраста. При рождении нижняя граница концентрации фибриногена у недоношенных новорожденных в возрасте менее 28 недель составляет 0,7 г/л, а от 29 до 36 недель - 0,8-1,0 г/л. В последующем, к 5-му дню жизни, плазменная концентрация фибриногена возрастает до 1,6 г/л. У доношенных новорожденных нижней границей плазменной концентрации фибриногена считается 1,6 г/л.

Для принятия решения о проведении гемостатической терапии у детей могут использоваться вискоэластичные методы оценки гемостаза (ТЭГ, РОТЭМ). Криопреципитат может применяться для коррекции гипофибриногенемии, при дефиците FXIII, а также в случаях острой гипофибриногенемии при ДВС-синдроме и печеночной недостаточности. У детей с врожденными коагуляционными нарушениями криопреципитат **не должен** использоваться, если имеются специфические концентраты факторов свертывания. Криопреципитат **не назначается** только на основании лабораторных показателей при отсутствии кровотечения.

При гипофибриногенемии криопреципитат **показан** новорожденным при кровотечении во время кардиохирургических операций и массивных кровотечениях. Профилактически криопреципитат **не назначается** детям без кровотечения, включая предоперационный период. Криопреципитат **может быть назначен** профилактически при плазменной концентрации фибриногена $<1,0$ г/л и значительном риске кровотечения или при критических состояниях (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*). При ДВС криопреципитат у новорожденных **может быть применен**, если сохраняется плазменная концентрация фибриногена $<1,0$ г/л, несмотря на проводимые трансфузии СЗП (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*). [63]. Криопреципитат **может быть назначен** перед трансфузией СЗП либо в сочетании с трансфузией СЗП в случае очень низкой концентрации фибриногена (менее $0,5$ г/л), или быстрого ее уменьшения, или при массивном кровотечении [63]. Целевая плазменная концентрация фибриногена при использовании криопреципитата у новорожденных составляет $>1,0$ г/л [64]. Согласно британским рекомендациям, у детей и новорожденных при кардиохирургических вмешательствах и массивной кровопотере (80 мл/кг за 24 ч, или 40 мл/кг за 3 часа, или $2-3$ мл/кг/мин) целевой плазменной концентрацией фибриногена при переливании криопреципитата является $1,5$ г/л.

Правила переливания криопреципитата у новорожденных такие же, как и у детей. Рекомендуемые дозы составляют от 1 ед криопреципитата на каждые 5 кг массы тела до $1-2$ ед криопреципитата на каждые 10 кг массы тела.

Рекомендации

- Профилактически криопреципитат **не назначается** детям без кровотечения, включая предоперационный период. У детей с врожденными коагуляционными нарушениями, если имеются специфические концентраты факторов, криопреципитат **не должен** использоваться. Он **может быть назначен** профилактически при плазменной концентрации фибриногена $<1,0$ г/л и значительном риске кровотечения или при критических состояниях (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- При синдроме ДВС криопреципитат у новорожденных применяется, если сохраняется плазменная концентрация фибриногена $<1,0$ г/л, несмотря на проводимые трансфузии СЗП. Криопреципитат **может быть назначен** перед СЗП либо в сочетании с СЗП в случае очень низкой концентрации фибриногена плазмы (менее $0,5$ г/л), или быстрого его снижения, или массивного кровотечения. Целесообразно придерживаться целевой концентрации фибриногена $>1,0$ г/л, а при кардиохирургических вмешательствах и массивной кровопотере - $1,5$ г/л (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- Новорожденным показано придерживаться трансфузий криопреципитата, полученного от одного донора (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в кардиохирургии

При кардиохирургических операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения множество причин могут приводить к возникновению гипофибриногенемии.

1. До подключения к большому аппарат искусственного кровообращения первично заполняется сбалансированными растворами (priming). Большой объем заполнения вызывает уменьшение концентрации фибриногена. Если же для заполнения используют желатин, то он также может способствовать уменьшению плотности фибринового сгустка.

2. Кровопотеря при кардиохирургических операциях также способствует гипофибриногенемии

3. Гипофибриногенемия при кардиохирургических операциях возникает вследствие потребления фибриногена при ДВС-синдроме и активации фибринолиза.

4. Уменьшению содержания фибриногена в крови при кардиохирургических операциях способствует использование Cell-Saver, который, отмывая эритроциты, приводит к потере коагуляционных факторов.

5. Причиной, вызывающей гипофибриногению при использовании аппаратов искусственного кровообращения, является адгезия фибриногена с помощью гидрофобных рецепторов к поверхности экстракорпорального контура и оксигенатора.

6. На выраженность гипофибриногенемии в кардиохирургии влияют продолженное использование аппарата искусственного кровообращения, повреждение тканей, дилуция, повторные операции, характер процедуры (операции на аорте), почечная дисфункция, тромбоцитопения.

Предоперационная концентрация фибриногена плазмы. Имеются отдельные работы, показывающие, что плазменная концентрация фибриногена до операции менее 3 г/л повышает риск кровотечения после аортокоронарного шунтирования. В то же время, по другим данным, концентрация фибриногена плазмы $<2,5$ г/л явилась положительным предиктором кровотечения в послеоперационном периоде с темпом кровопотери >1000 мл за 12 ч лишь в 19 % случаев. Поэтому, согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов и рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, предоперационная плазменная концентрация фибриногена может использоваться для стратификации риска послеоперационного кровотечения лишь с уровнем доказательности II, степень надежности рекомендации B. Профилактические (до операции) трансфузии криопреципитата не уменьшают вероятности кровотечения. Профилактические трансфузии криопреципитата не рекомендуются (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B).

Интраоперационные трансфузии криопреципитата. Среди 30 больных, у которых выполнялись операции на аорте и которые получали либо СЗП, либо СЗП и криопреципитат, кровопотеря была меньше у больных, получавших криопреципитат, и им потребовалось меньше переливать СЗП. В многоцентровом исследовании, в которое были включены 1047 больных, оперированных на аорте, оценили безопасность терапии препаратами фибриногена. Всего 247 из 1047 больных получили концентрат фибриногена или пулированный криопреципитат, показанием к их введению была плазменная концентрация фибриногена $<1,5$ г/л. Считали, что один пул криопреципитата (5 единиц) содержит 2 г фибриногена. Медиана дозы введенного фибриногена была 3 г (межквартильный интервал от 2 до 4 г). Введение фибриногена или криопреципитата не ассоциировалось с увеличением смертности и тромбоэмболических осложнений. Эффективность интраоперационного введения фибриногена проверена в нескольких крупных рандомизированных исследованиях. В первом из них, выполненном в 2013 г., больных, оперированных на аорте, случайным образом разделили на группу, получавшую концентрат фибриногена, и группу плацебо. Больные из группы концентрата фибриногена по сравнению с больными из группы плацебо получили значительно меньше компонентов аллогенной крови (медиана 2 единицы против 13 единиц, $p < 0,001$). Кроме того, у 45 % из них удалось избежать трансфузий компонентов крови, в то время как в группе плацебо трансфузии получили все. В рандомизированном контролируемом исследовании REPLACE были получены противоположные результаты: при выполнении операций на аорте больные из группы концентрата фибриногена по сравнению с группой плацебо получили больше компонентов крови (медиана 5 единиц против 3 единиц, $p = 0,026$), и у них реже удавалось избежать трансфузий компонентов крови, чем в группе плацебо (15,4 % против 28,4 %, $p = 0,047$). В исследование ZEPLAST были включены больные во время кардиохирургических операций, у которых аппарат искусственного кровообращения использовали более 90 мин. После введения протамина больные в группе фибриногена получали концентрат фибриногена, в контрольной группе - 0,9 %-ный раствор натрия хлорида. У больных в группе фибриногена по сравнению с контролем чаще удавалось

избегать трансфузий компонентов крови (67,2 %% против 44,8 %%, ОШ 0,40, $p = 0,015$), у них была меньше кровопотеря в течение первых 12 ч (медиана 330 мл против 355 мл, $p = 0,042$).

В четвертом рандомизированном исследовании, в которое были включены 120 больных, между больными, получавшими концентрат фибриногена или плацебо, не выявлено значимой разницы в интраоперационной кровопотере, однако была меньше кровопотеря через 24 ч.

В качестве показания к трансфузии криопреципитата в кардиохирургии указывается концентрация фибриногена плазмы $<1,5$ г/л.

В то же время при кардиохирургических операциях, проводимых в условиях искусственного кровообращения, на результат определения плазменной концентрации фибриногена по Клауссу сильно влияет наличие гепарина в крови. В этом отношении предпочтительным может быть использование ТЭГ или РОТЭМ, выполняемых в пробах с гепариназой, что позволяет нивелировать действие гепарина при определении функции фибриногена крови. По данным нативной ТЭГ таким показанием является угол $\alpha < 45^\circ$. По данным РОТЭМ, пороговыми значениями амплитуды сгустка, являющимися показанием к коррекции гипофибриногемии, являются: EXTEM A10 < 40 мм либо A10 теста FIBTEM для переливания криопреципитата, которые составили < 6 мм перед реверсией гепарина с помощью протамина и 3 мм за 30 мин до прекращения искусственного кровообращения.

В исследовании S. H. Lee и соавт. больным при операциях на аорте в условиях гипотермии 10 единиц криопреципитата назначали до трансфузии концентрата тромбоцитов и СЗП при уменьшении A10 в тесте FIBTEM, что приводило к повышению плазменной концентрации фибриногена с 1,54 до 1,93 г/л ($p = 0,01$) и увеличению амплитуды сгустка A10 в тесте FIBTEM с 3,5 до 5,8 мм ($p = 0,04$).

Трансфузия двух единиц криопреципитата в среднем увеличивает FIBTEM MCF на 1 мм у больного массой тела 70 кг.

Послеоперационная концентрация фибриногена плазмы. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде ниже у больных с кровотечением ($2,5 \pm 0,8$ г/л против $2,1 \pm 0,8$ г/л) и была предиктором кровотечения [26]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов и рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, предиктором кровотечения в послеоперационном периоде является концентрация фибриногена плазмы $< 1,5$ г/л, а согласно рекомендациям Европейского общества анестезиологов $< 1,5$ - $2,0$ г/л.

Концентрация фибриногена плазмы 1,15 г/л является «точкой отсечения», ниже которой с 50 %-ной вероятностью может развиваться послеоперационное кровотечение с темпом кровопотери 1000 мл за 12 ч и более, а концентрация фибриногена плазмы 2,85 г/л или MCF в тесте FIBTEM 14 мм и более являются 98 %-ми негативными предикторами послеоперационного кровотечения.

В целом, плазменная концентрация фибриногена в послеоперационном периоде $< 1,5$ г/л или MCF FIBTEM 6-8 мм приняты как «сигнал», свидетельствующий о возможном кровотечении, и показание к коррекции концентрации фибриногена.

Отдельно должны рассматриваться больные, у которых выполняются операции на аорте, прежде всего, на восходящем отделе аорты, независимо от того, выполняются они отдельно либо в комбинации с операциями на клапанах сердца (например, операция Бенталла). У этой категории больных низкая плазменная концентрация фибриногена до операции является предиктором возникновения неврологических послеоперационных осложнений со 100 %-ной чувствительностью и 51 %-ной специфичностью.

Рекомендации

- У кардиохирургических больных предоперационная плазменная концентрация фибриногена является ненадежным предиктором интраоперационного кровотечения (уровень доказательности II, степень надежности рекомендации B).

- Профилактические трансфузии криопреципитата не рекомендуются перед кардиохирургической операцией (уровень доказательности III, степень надежности рекомендации B).

- Интраоперационно в случае кровотечения кардиохирургическим больным показаны трансфузии криопреципитата при концентрации фибриногена плазмы $< 1,5$ г/л, или FLEV $< 1,5$ г/л, FIBTEM A 10

<6 мм, или FIBTEM MCF <6 мм, или EXTEM A10 <40 мм, угол α < 45° на нативной ТЭГ (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- В послеоперационном периоде у кардиохирургических больных при кровотечении триггером для трансфузии криопреципитата является концентрация фибриногена плазмы <1,5-2 г/л, или FIBTEM MCF <6 мм (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата при заболеваниях печени и трансплантации печени

Патофизиология нарушений обмена фибриногена при конечных стадиях печеночной недостаточности разнообразна. Плазменная концентрация фибриногена как белка острой фазы может быть повышена у больных при легкой или умеренной тяжести нарушения функции печени. Концентрация фибриногена плазмы повышается при желтухе, билиарном циррозе печени, гепатомах, метастатическом раке печени, острых воспалительных процессах в печени, обструкции желчных путей. Однако при тяжелых поражениях печени плазменная концентрация фибриногена уменьшается. Медиана плазменной концентрации фибриногена у здоровых волонтеров - 1,8 г/л, в то время как у больных циррозом печени, относящихся по классификации Чайлд-Пью к классу А, - 2,1 г/л, к классу В - 2,4 г/л, а в случаях декомпенсации цирроза до класса С - 1,3 г/л. Гипофибриногемия при заболеваниях печени развивается вследствие уменьшения синтеза фибриногена, его повышенного потребления при хроническом ДВС, повышенного разрушения при активации фибринолиза. Помимо уменьшения концентрации фибриногена, при заболеваниях печени наблюдается дисфибриногемия, обусловленная накоплением остатков сиаловой кислоты в α -цепях и в-цепях, что приводит к нарушениям полимеризации фибрина и стабилизации сгустка. К формированию рыхлого сгустка, легко подвергающегося протеолитической деградации, приводит и приобретенный дефицит FXIII. При ортотопической трансплантации печени плазменная концентрация фибриногена уменьшается также вследствие кровопотери и гемодилюции.

В перекрестном исследовании 17 больных с коагулопатией, вызванной заболеваниями печени, были рандомно зированы на 2 группы и получали либо 4 единицы СЗП, либо 5 единиц криопреципитата. Результаты исследования показали, что трансфузия криопреципитата улучшала показатели гемостаза, хотя трансфузия СЗП более значительно улучшала показатели АЧТВ и МНО, но при этом у одного из больных после переливания плазмы возник отек легких, на основании чего авторы делают вывод, что у больных с коагулопатией, вызванной патологией печени, при угрозе развития отека легких следует отдавать предпочтение криопреципитату.

По данным С. Kirchner и соавт., проанализировавших результаты 266 трансплантаций печени, интраоперационно показанием к восполнению фибриногена был показатель FIBTEM MCF <8 мм. Показанием к профилактической трансфузии криопреципитата при трансплантации печени является концентрация фибриногена в плазме <1,2 г/л. Цель трансфузионной терапии - поддержание плазменной концентрации фибриногена >1,2 г/л. При интраоперационном кровотечении показанием к трансфузии является концентрация фибриногена <1,5 г/л.

Рекомендации

- Показанием к профилактической трансфузии криопреципитата при циррозе печени в случае выполнения инвазивных процедур (включая гастроскопию, колоноскопию) является концентрация фибриногена <1-1,2 г/л (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- В интраоперационном периоде при неконтролируемом кровотечении показанием к трансфузии криопреципитата является плазменная концентрация фибриногена <1,5 г/л (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

- Показатели FIBTEM-MCF <8 мм или EXTEM-MCF <25 мм являются показанием к трансфузии криопреципитата при кровотечении в интраоперационном периоде (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в нейрохирургии

Среди больных с изолированной черепно-мозговой травмой гипофибриногемия <2 г/л встречается в 7 % случаев, причем она может осложнить течение как тяжелой черепно-мозговой

травмы (шкала комы Глазго <8 баллов), так и умеренной тяжести (9-12 баллов по шкале комы Глазго). Причем выраженность гипофибриногенемии коррелирует с тяжестью травмы, а у умерших больных она более выражена, чем у выживших (в среднем 1,616 г против 1,203 г, $p < 0,001$). Показанием для коррекции гипофибриногенемии в нейрохирургии является концентрация фибриногена в плазме <1,5 г/л или MCF FIBTEM <7 мм.

Отдельное показание для использования криопреципитата может возникнуть у нейрохирургических больных с ишемическим инсультом при развитии такого осложнения, как симптоматическое внутричерепное кровоизлияние в результате использования рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Формирование и дальнейшее увеличение объема внутричерепного кровоизлияния является предиктором неблагоприятного исхода. Профессиональное сообщество нейроинтенсивной терапии и критических состояний разработало рекомендации по реверсии действия тканевого активатора плазминогена, осложнившихся внутричерепным кровоизлиянием.

Рекомендации

- Гипофибриногенемия при изолированной черепно-мозговой травме коррелирует с тяжестью травмы и ассоциируется с неблагоприятным исходом (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- Показанием к трансфузии криопреципитата при нейрохирургических операциях является концентрация фибриногена плазмы <1,5 г/л или MCF FIBTEM <7 мм (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- При лечении острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу тканевым активатором плазминогена, введение которого осложнилось гипофибриногенемией и внутричерепным кровоизлиянием, рекомендуется прекратить введение тромболитического препарата и начать трансфузии криопреципитата, использовать антифибринолитическое средство (транексамовая кислота 10-15 мг/кг в/в в течение 20 минут или ϵ -аминокапроновая кислота 4-5 г в/в) (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется использовать криопреципитат у нейрохирургических больных с симптоматическим внутричерепным кровоизлиянием, которое возникло в течение 24 часов с момента использования тканевого активатора плазминогена (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

- При реверсии действия тканевого активатора плазминогена рекомендуется контролировать концентрацию фибриногена в плазме; если концентрация фибриногена в плазме составляет <1,5 г/л, рекомендуется повторная трансфузия криопреципитата (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в гематологии

Гипофибриногенемия нередко встречается среди гематологических больных, но при разных нозологических формах ее частота и значимость различны. Частота гипофибриногенемии при острых миелоидных лейкозах (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза) колеблется от 1 до 12 %, в среднем 5 %. При остром промиелоцитарном лейкозе до начала лечения на момент диагностики гипофибриногенемия выявляется в 89 % случаев, а ранняя смерть от геморрагических осложнений достигает 21,4 %. Различные механизмы обуславливают гипофибриногенемию при остром промиелоцитарном лейкозе. Урокиназоподобные активаторы плазминогена, выделяются из гранул и палочек Ауэра, находящихся в цитоплазме бластных клеток. Кроме того, для острого промиелоцитарного лейкоза характерен приобретенный дефицит ингибиторов фибринолиза, который возникает вследствие прямого действия на альфа-2-антиплазмин эластазы, выделяющийся из лейкоцитов. Дефицит антиплазминов наряду с выбросом урокиназоподобных активаторов плазминогена резко повышает фибринолитическую активность крови. Бластные клетки с транслокацией (15; 17) на поверхности клеточной стенки содержат большое количество рецепторов аннексина II. Бластные клетки стимулируют образование на клеточной поверхности тканевого активатора плазминогена, плазмينا, повышенная продукция которого усиливает фибринолиз. Среди

1630 больных острыми лейкозами (211 больных острым промиелоцитарным лейкозом, 781 больной острыми миелоидными лейкозами (кроме острого промиелоцитарного лейкоза) и 312 больных острыми лимфобластными лейкозами) плазменная концентрация фибриногена $<1,87$ г/л явилась «точкой отсечения» с чувствительностью 80,1 % и специфичностью 88,8 %, отличающих больных острым промиелоцитарным лейкозом от остальных вариантов острых лейкозов. Гипофибриногенемия $<1,87$ г/л у больных острым промиелоцитарным лейкозом ассоциировалась с большей концентрацией в крови лейкоцитов, более выраженной тромбоцитопенией и большей ранней летальностью. При помощи регрессионного анализа показано, что ОШ смерти в течение месяца у больных острыми миелоидными лейкозами, у которых плазменная концентрация фибриногена была $>1,87$ г/л, по сравнению с больными, у которых концентрация фибриногена была $<1,87$ г/л, составляет 0,117 (95 % ДИ 0,007-2,002; $p = 0,045$). Таким образом, гипофибриногенемия является предиктором ранней смерти не только больных острым промиелоцитарным лейкозом, но и больных острыми миелоидными лейкозами.

В развитии гипофибриногенемии при острых лимфобластных лейкозах значительную роль играет проводимая химиотерапия. Первое сообщение о развитии транзиторной гипофибриногенемии у 3 больных острыми лимфобластными лейкозами после лечения винкристином и преднизолоном сделал в 1975 г. Н. Al- Mondhiry. Препаратом, наиболее часто вызывающим гипофибриногенемии при лечении острых лимфобластных лейкозов, является L-аспарагиназа. Однако гипофибриногенемия может развиваться не только вследствие действия L-аспарагиназы, но и при проведении индукционной химиотерапии без L-аспарагиназы. Среди больных острыми лимфобластными лейкозами, которым была проведена химиотерапия винкристином, дексаметазоном и доксорубицином без использования L-аспарагиназы, частота гипофибриногенемии составила 10 %. Назначение L-аспарагиназы может повысить частоту гипофибриногенемии у больных острыми лимфобластными лейкозами до 21 %. В ретроспективном исследовании при лечении 214 больных острыми лимфобластными лейкозами L-аспарагиназой ($7500 \text{ ME/м}^2 \times 6$) плазменная концентрация фибриногена <1 г/л была у 73 % больных. У детей с острыми лимфобластными лейкозами после лечения L-аспарагиназой концентрация фибриногена плазмы снижалась с 3,18 (1,29—7,28) г/л до 1,56 (0,84—2,13) г/л и восстанавливалась до исходных значений в течение 1-4 нед. после прекращения введения L-аспарагиназы. Частота интракраниальных кровоизлияний при лечении L-аспарагиназой 1547 детей с острыми лимфобластными лейкозами составила 0,58 %. По другим данным, частота геморрагических осложнений при острых лимфобластных лейкозах составляла 2 %. Помимо действия химиопрепаратов, имеет значение и развитие синдрома ДВС: гипофибриногенемия $<1,6$ г/л вследствие ДВС была выявлена в процессе лечения у 37 (55 %) из 67 больных острыми лимфобластными лейкозами. Рекомендуется ежедневно определять концентрацию фибриногена в плазме у больных острыми лейкозами и синдромом ДВС до полного его разрешения. Учитывая значения гипофибриногенемии в геморрагическом синдроме при остром промиелоцитарном лейкозе, профилактические трансфузии криопреципитата при этой форме следует начинать при снижении плазменной концентрации фибриногена $<1,5$ г/л, в отличие от остальных форм острого лейкоза, при которых порогом для трансфузии криопреципитата является плазменная концентрация фибриногена 1,0 г/л. У 30 больных острым промиелоцитарным лейкозом при проведении индукционной терапии переливание СЗП в среднем 12 единиц понадобилось в 53 % случаев, а криопреципитата в среднем 39 единиц - в 40 % случаев. Согласно рекомендации Общества гематологов Великобритании, рекомендуется переливать не менее 10 единиц криопреципитата, что повышает концентрацию фибриногена плазмы на 1 г/л. Цель - поддержание концентрации фибриногена в плазме не менее 2 г/л.

Рекомендации

- Рекомендуется ежедневно исследовать концентрацию фибриногена плазмы у больных острыми лейкозами и синдромом ДВС (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*)

- Рекомендуются профилактические трансфузии криопреципитата у больных острыми лейкозами (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза) при снижении плазменной концентрации фибриногена $<1,0$ г/л (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуются профилактические трансфузии криопреципитата у больных острым промиелоцитарным лейкозом при снижении плазменной концентрации фибриногена $<1,5$ г/л, цель - поддержание концентрации фибриногена не менее 2 г/л (*уровень доказательности III, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуются переливать не менее 10 единиц криопреципитата (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата при травме

Гипофибриногенемия при травме ассоциирована с тяжестью травмы. В проспективном исследовании у 517 больных с травмой определяли плазменную концентрацию фибриногена по Клауссу. Гипофибриногенемии менее 1,5 г/л, 1,0 г/л и 0,8 г/л были у 14, 5 и 3 % больных соответственно. У больных с коагулопатией фибриноген был снижен на 33 %, гипотензия ассоциировалась с низкой плазменной концентрацией фибриногена. Гипофибриногенемия явилась фактором летального исхода при травме (ОШ 0,22; 95 % ДИ 0,11-0,47, $p < 0,001$). Трансфузии криопреципитата позволяли повысить концентрацию фибриногена плазмы у больных, которые выжили в течение первых 12 ч после поступления, риск смерти снижался у них на каждый грамм фибриногена, введенного в течение первых 12 ч (ОШ 0,91; 95 % ДИ 0,81-1,01, $p = 0,08$). Однако при более длительной оценке в течение 24 часов и 28 дней смертность у больных, которые получали и не получали криопреципитат, не различалась. В то же время при кровопотере вследствие травмы важно возмещение не только фибриногена, но и других факторов свертывания, а также объема циркулирующей крови, и в этих условиях СЗП имеет преимущество перед криопреципитатом. Профилактическое введение криопреципитата при травме не проводится.

Имеет значение время начала заместительной терапии криопреципитатом. Среди больных с множественной травмой, которым трансфузии криопреципитата начинали в течение первых 90 мин как один из первых компонентов массивной трансфузионной терапии, была меньше потребность в компонентах крови (эритроцитсодержащих компонентах, концентратах тромбоцитов, СЗП), а также имела тенденция к снижению летальности (8 % против 13 %) по сравнению с больными, которым трансфузии криопреципитата начинали после хирургических вмешательств. В то же время в исследовании Cryostat, хотя и было установлено, что раннее, в течение первых 90 мин после травмы, переливание криопреципитата эффективно поддерживает концентрацию фибриногена плазмы, не удалось показать разницы в смертности по сравнению с группой больных со стандартным (до 147 мин после травмы) временем трансфузии криопреципитата. В исследовании, проведенном в военном госпитале, трансфузия 10 единиц криопреципитата на каждые 10 единиц перелитых эритроцитсодержащих компонентов ассоциировалась с меньшей смертностью от кровотечения по сравнению с больными, получавшими в 4,8 раза меньше криопреципитата (24 % против 52 %, $p < 0,01$).

При острой массивной кровопотере в настоящее время реализуется тактика массивной гемотрансфузии, которая позволяет не только компенсировать постгеморрагическую анемию, но и восполнить объем циркулирующей крови и ее коагуляционный потенциал. Объем СЗП, переливаемый при этом, позволяет компенсировать дефицит фибриногена до приемлемых значений в ряде случаев без криопреципитата. Поэтому трансфузии криопреципитата становятся актуальными при сохраняющейся гипофибриногенемии и недостаточной его функции после проведения массивной гемотрансфузии, а также у пострадавших с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, со сниженной сократительной способностью миокарда на фоне травмы (ушиб сердца), т. е. с высоким риском перегрузки объемом.

Рекомендации

- Профилактическое введение криопреципитата при травме не рекомендуется (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением концентрации фибриногена плазмы по Клауссу $<1,5$ г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением содержания или функции фибриногена плазмы, определенных с помощью вискоэластичных методов (FLEV $<1,5$ г/л, EXTEM A10 <30 мм или FIBTEM A10 <7 мм) (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Показаниями к коррекции гипофибриногемии во время кровотечения при травме по данным ТЭГ с каолином являются период К $<2,4$ мм и угол $\alpha <61^\circ$.

- Рекомендуется начальная доза криопреципитата 15-20 единиц, решение о повторной трансфузии может быть принято по результатам исследования концентрации фибриногена плазмы или на основании данных вискоэластичных методов (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Клиническое использование криопреципитата в ортопедии

Обширные ортопедические операции могут осложниться массивной кровопотерей. В обсервационное исследование было включено 245 больных, которым выполняли ортопедические операции - спондилодез ($n = 52$), эндопротезирование тазобедренного сустава ($n = 114$) и артропластика коленного сустава ($n = 79$). Лишь у больных, которым выполняли спондилодез, низкая концентрация фибриногена до операции ($<2,5$ г/л) сопровождалась большей кровопотерей, чем у больных с нормальной концентрацией фибриногена плазмы до операции (2430 (400-6560) мл против 1390 (400-7420) мл, $p = 0,029$). При артропластике и эндопротезировании низкая концентрация фибриногена плазмы до операции не влияла на кровопотерю. При операциях на позвоночнике, выполняемых по поводу сколиоза, объем периоперационной кровопотери коррелировал с предоперационной концентрацией фибриногена плазмы.

Клиническое использование криопреципитата в общей хирургии, при ДВС синдроме и при коагулопатических кровотечениях в других областях

Показания к трансфузии криопреципитата могут возникнуть в различных клинических ситуациях, сопровождающихся гипофибриногемией. В крупном многопрофильном госпитале показаниями к трансфузии криопреципитата явились в 38 % случаев кардиохирургические операции, в 15 % - экстракорпоральная мембранная оксигенация, в 11 % - некардиохирургические операции, в 18 % - другие показания, в том числе ДВС-синдром.

Рекомендации

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением концентрации фибриногена плазмы по Клауссу $<1,5$ г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением содержания или функции фибриногена плазмы, определенных с помощью вискоэластичных методов (ТЭГ или РОТЭМ) (EXTEM A10 <30 мм или FIBTEM A10 <7 мм) или на ТЭГ угол альфа $<45^\circ$, FLEV $<1,5$ г/л (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*).

- Решение о повторной трансфузии криопреципитата может быть принято по результатам повторного исследования концентрации фибриногена плазмы или на основании данных вискоэластичных методов (*уровень доказательности II, степень надежности рекомендации C*).

Главный внештатный специалист-
трансфузиолог МЗ РО



И.В. Ищенко

(По материалам журнала «Гематология и трансфузиология»)