

## ПРОИЗВОДСТВО КРИОПРЕЦИПИТАТА В РОССИИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Жибурт Е. Б.<sup>1\*</sup>, Чемоданов И. Г.<sup>2</sup>, Шестаков Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ РК «Центр крови», 295017, Симферополь, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** определить динамику выпуска криопреципитата организациями службы крови России и сравнить ее с практикой службы крови других стран.

**Материалы и методы.** Изучены отчеты служб крови России с 1997 по 2017 годы, европейские нормативы заготовки и переливания крови.

**Результаты.** В 1997–2004 гг. количество выпущенных ежегодно доз криопреципитата колебалось от 263 897 (2000 год) до 297 890 (2002 год) доз. В течение 8 последующих лет количество выпущенных ежегодно доз криопреципитата сокращалось, достигнув исторического минимума в 2012 году — 23 663 дозы. С 2012 по 2017 г. количество ежегодно выдаваемых доз криопреципитата выросло на 80,0 % (до 42 589 доз). Определены причины волнообразной динамики производства криопреципитата в России, а также пути расширения использования этого основного средства коррекции гипофибриногенемии.

**Заключение.** Необходимо вернуть криопреципитат в арсенал производственной и клинической трансфузиологии, создать российские клинические рекомендации по применению криопреципитата. До разработки национальных рекомендаций оптимально создать правила назначения криопреципитата в каждой организации.

**Ключевые слова:** криопреципитат, заготовка, переливание, фибриноген, кровотечение, пулирование, инактивация патогенов

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(1): 16–20. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20>

# CRYOPRECIPITATE PRODUCTION IN RUSSIA: PAST, PRESENT AND FUTURE

Zhiburt E. B.<sup>1,\*</sup>, Chemodanov I. G.<sup>2</sup>, Shestakov E. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, 105203, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Blood Centre, 295017, Simferopol, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To determine the dynamics of cryoprecipitate production in Russian blood service institutions in comparison with such institutions in other countries.

**Materials and methods.** Reports provided by Russian blood service institutions during the 1997–2017 period were analysed, along with European standards for blood collection and transfusion.

**Results.** Over the 1997–2004 period, the number of cryoprecipitate units issued annually ranged from 263,897 (2000) to 297,890 (2002) units. Over the subsequent 8 years, the number of annually released cryoprecipitate decreased to 23,663 units, having reached a historical minimum in 2012. From 2012 to 2017, the number of annually issued cryoprecipitate units increased by 80.0 %, reaching the amount of 42,589 units. Reasons for such a wavelike dynamics in cryoprecipitate production in Russia have been determined. In addition, directions for expanding the use of this product in the correction of hypofibrinogenemia have been identified.

**Conclusion.** Cryoprecipitate should be re-introduced into the practice of clinical transfusiology. To this end, national clinical guidelines for cryoprecipitate application should be developed.

**Keywords:** cryoprecipitate, production, transfusion, fibrinogen, bleeding, pooling, pathogen inactivation

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Zhiburt E.B., Chemodanov I.G., Shestakov E.A. Cryoprecipitate production in Russia: past, present and future. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2019; 64(1): 16–20 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20>

## Введение

Криопреципитат получают, размораживая свежезамороженную плазму (СЗП) при температуре от 1 до 6 °С, которую затем центрифугируют, ресуспендируют осажденные белки в плазме и повторно замораживают. Эта составляющая плазмы содержит основное количество фактора VIII и фибриногена. Также криопреципитат содержит фактор Виллебранда, фактор XIII и фибронектин [1].

Криопреципитат был предложен J.G Pool в 1965 г. для лечения больных гемофилией А [2]. С появлением препаратов фактора VIII криопреципитат все реже применяют для больных гемофилией. Основное современное направление использования криопреципитата — в качестве источника фибриногена. Также

криопреципитат используют для коррекции дефицита фактора Виллебранда и дефицита фактора XIII.

**Цель:** определить динамику выпуска криопреципитата организациями службы крови России, сопоставить ее с практикой службы крови других развитых стран.

## Материалы и методы

Изучены отчеты служб крови России [2–12] и США [13], европейские нормативы заготовки и переливания крови [14, 15].

## Результаты и обсуждение

В 1997–2004 гг. количество выпущенных ежегодно доз криопреципитата колебалось от 263 897 (2000 год)

до 297 890 (2002 год) доз. В течение 8 последующих лет количество выпущенных ежегодно доз криопреципитата сокращалось, достигнув исторического минимума в 2012 году — 23 663 дозы (рис. 1).

С 2012 по 2017 г. количество ежегодно выдаваемых доз криопреципитата выросло на 80,0 % (до 42 589 доз) (рис. 1).

## Обсуждение

Можно выделить несколько причин снижения выпуска и потребления криопреципитата:

- 1991–2009 гг. криопреципитат в России ошибочно классифицировали как лекарственный препарат, требующий соответствующей лицензии на производство лекарственных средств (что практически невозможно для организации, лицензированной только для медицинской деятельности) [16];

- с 2005 г. все российские больные гемофилией обеспечены лекарственными концентратами факторов свертывания крови [17, 18];

- в нормативных документах дозу криопреципитата рекомендовано рассчитывать по концентрации фактора VIII [19, 20], не принимая в расчет концентрацию фибриногена.

С 2012 по 2017 г. количество ежегодно выдаваемых доз криопреципитата выросло на 80,0 % (до 42 589 доз) (рис. 1). Можно выделить несколько причин увеличения выпуска и потребления криопреципитата:

- в 2010 г. криопреципитат реквалифицирован как компонент крови [21], который могут выпускать все организации, имеющие лицензию на медицинскую деятельность по заготовке крови;

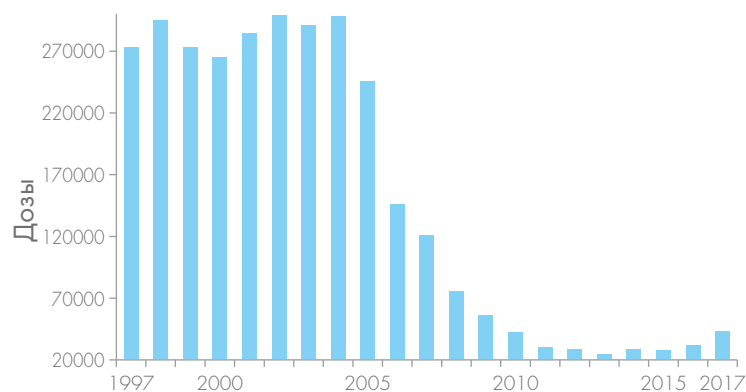
- появляется все больше данных о ключевой роли фибриногена в патогенезе коагулопатии у больных с массивной кровопотерей [22];

- в отсутствие концентрата фибриногена криопреципитат является средством выбора коррекции гипофибриногенемии [23].

В Национальном медико-хирургическом центре имени Н.И. Пирогова больным с кровотечением и концентрацией фибриногена менее 1 г/л вводят 5 доз криопреципитата с последующим клинико-лабораторным мониторингом [1].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению массивных кровотечений и коагулопатий при травме [24], пострадавшим с массивным кровотечением и доказанным снижением концентрации фибриногена плазмы менее 1,5–2,0 г/л или дефицитом функционального фибриногена, подтвержденным с помощью вискоэластичных методов (тромбоэластометрии, тромбоэластографии), рекомендуется вводить 3–4 г концентрата фибриногена или 15–20 доз криопреципитата.

Столь множественное донорское воздействие на реципиента побудило службу крови Великобритании [15] внедрить в практику пулированный патогенредуцированный лейкодеплецированный криопреципи-



**Рисунок 1.** Ежегодная выдача криопреципитата Службой крови России  
*Figure 1.* Annual production of cryoprecipitate by Russian blood service institutions

тат. Его готовят из 6 доз лейкодеплецированной плазмы, патогенредуцированной метиленовым синим. Конечный его объем составляет от 100 до 300 мл, содержание фибриногена — более 700 мг. При этом донор должен жить в государстве, где не зарегистрирована болезнь Крейтцфельдта — Якоба, быть мужчиной либо женщиной, в крови которых отсутствуют HLA/HNA-антитела.

В Европе допустимо выделять криопреципитат как из патогенредуцированной, так и из необработанной плазмы. При этом отмечают, что инактивация патогенов обычно снижает риск передачи оболочечных вирусов, например ВИЧ, вирусов гепатитов В и С, в десять тысяч раз [14].

С 2013 по 2015 гг. количество выданных в клиники США доз криопреципитата выросло на 89,9 % (с 978 до 1857 тысяч доз). В этот же период количество выданных доз плазмы сократилось на 14,4 % (с 4338 до 3714 тысяч доз) [13].

Качество российского криопреципитата высокое: регламентированное минимальное содержание фибриногена в дозе криопреципитата составляет 140 мг, а реально среднее содержание — более 300 мг [25].

Затрудняют переливание криопреципитата два регламентированных условия: а) выполнения трехэтапной биологической пробы и б) оставления в гемоконтейнере 5 мл трансфузионной среды, что может составить до 50 % объема криопреципитата. В отношении последнего следует отметить, что авторам статьи за несколько десятилетий практической трансфузиологии эти 5 мл негодились ни разу.

Эти проблемы легко решаются внедрением мировой практики: а) биологическая проба — трансфузия первых 15 мл со скоростью 2 мл в минуту, без перерывов [26]; б) пулированный патогенредуцированный криопреципитат.

Таким образом, необходимо вернуть криопреципитат в арсенал производственной и клинической трансфузиологии, создать российские клинические рекомендации по применению криопреципитата.

Для широкого использования криопреципитата необходима модернизация технологий его получения, воля и интеллектуальное сопровождение его клинического

применения. До разработки национальных рекомендаций оптимально создать правила назначения криопреципитата в каждой организации.

### Литература

1. Жибурт Е.Б. Гемокомпонентная терапия. М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2017. 62 с.
2. Pool J.G. Cryoprecipitated factor VIII concentrate. *Thromb Diath Haemorrh Suppl.* 1968; 35: 35–40.
3. Степанова И.П., Белов Е.В., Селиванов Е.А., Данилова Т.Н. Производственная трансфузиология России на современном этапе. *Трансфузиология.* 2000; 1(1): 6–27.
4. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н. Служба крови России в 2001 году. *Трансфузиология.* 2002; 3(4): 7–30.
5. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Быстров М.В. Служба крови России в 2003 году. *Трансфузиология.* 2004; 5(4): 7–36.
6. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н. Служба крови России в 2005 году. *Трансфузиология.* 2006; 7(3): 4–43.
7. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н. Характеристика деятельности учреждений службы крови России в 2007 году. *Трансфузиология.* 2008; 9(3): 4–27.
8. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н. Служба крови России: современное состояние и перспективы развития. *Трансфузиология.* 2010; 11(3): 4–31.
9. Селиванов Е.А., Четкин А.В., Григорьян М.Ш. Современное состояние донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации. *Трансфузиология.* 2012; 12(3): 4–13.
10. Четкин А.В., Григорьян М.Ш., Макеев А.Б. Служба крови России в 2012 году. *Трансфузиология.* 2013; 14(3): 4–15.
11. Четкин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. Основные итоги деятельности службы крови Российской Федерации в 2015 году. *Трансфузиология.* 2016; 17(3): 4–13.
12. Четкин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Основные показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2017 году. *Трансфузиология.* 2018; 19(3): 4–14.
13. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Гайворонская В.В. и др. Развитие службы крови США. *Трансфузиология.* 2017; 18(3): 86–91.
14. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 19th edn. Council of Europe Publishing, Strasbourg. 2017. 545 p.
15. Guidelines for the blood transfusion services in the United Kingdom. 8th edition, 2013. Available at: <http://www.transfusionguidelines.org/red-book/publication-information>
16. Жибурт Е.Б. Обращение компонентов и препаратов крови. *Ремедиум.* 2004; 11: 56–7.
17. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2006. 515 с.
18. Постникова Н.С. Правовые аспекты лечения орфанных заболеваний по программе «Семь нозологий». *Правовые вопросы в здравоохранении.* 2013; 6: 14–25.
19. Приказ Минздрава России от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
20. Приказ Минздрава России от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

### References

1. Zhiburt E.B. Blood component therapy. Moscow: Pirogov National Medical Surgical Center, 2017. 62 p. (In Russian).
2. Pool J.G. Cryoprecipitated factor VIII concentrate. *Thromb Diath Haemorrh Suppl.* 1968; 35: 35–40.
3. Stepanova I.P., Belov E.V., Selivanov E.A., Danilova T.N. Production transfusiology of Russia at the present stage. *Transfuziologiya.* 2000; 1(1): 6–27 (In Russian).
4. Selivanov E.A., Danilova T.N., Degtereva I.N. Russian blood service in 2001. *Transfuziologiya.* 2002; 3(4): 7–30 (In Russian).
5. Selivanov E.A., Danilova T.N., Bystrov M.V. Russian blood service in 2003. *Transfuziologiya.* 2004; 5(4): 7–36 (In Russian).
6. Selivanov E.A., Danilova T.N., Degtereva I.N. Russian blood service in 2005. *Transfuziologiya.* 2006; 7(3): 4–43 (In Russian).
7. Selivanov E.A., Danilova T.N., Degtereva I.N. Characteristics of the activities of blood institutions of Russia in 2007. *Transfuziologiya.* 2008; 9(3): 4–27 (In Russian).
8. Selivanov E.A., Danilova T.N., Degtereva I.N. Russian blood service: current state and development prospects. *Transfuziologiya.* 2010; 11(3): 4–31 (In Russian).
9. Selivanov E.A., Chechetkin A.V., Grigor'yan M.Sh. The current state of blood donation and its components in the Russian Federation. *Transfuziologiya.* 2012; 12(3): 4–13 (In Russian).
10. Chechetkin A.V., Grigor'yan M.Sh., Makeev A.B. Russian blood service in 2012. *Transfuziologiya.* 2013; 14(3): 4–15 (In Russian).
11. Chechetkin A.V., Danil'chenko V.V., Grigor'yan M.Sh. The main results of the activities of the blood service of the Russian Federation in 2015. *Transfuziologiya.* 2016; 17(3): 4–13 (In Russian).
12. Chechetkin A.V., Danil'chenko V.V., Grigor'yan M.Sh., et al. Key performance indicators of the blood service of the Russian Federation in 2017. *Transfuziologiya.* 2018; 19(3): 4–14 (In Russian).
13. Zhiburt E.B., Gubanov M.N., Gajvoronskaya V.V., et al. The development of the US blood service. *Transfuziologiya.* 2017; 18(3): 86–91 (In Russian).
14. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 19th edn. Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2017. 545 p.
15. Guidelines for the blood transfusion services in the United Kingdom. 8th edition, 2013. Available at: <http://www.transfusionguidelines.org/red-book/publication-information>
16. Zhiburt E.B. Circulation of blood components and products. *Remedium.* 2004; 11: 56–7 (In Russian).
17. Program treatment of diseases of the blood system: a collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Savchenko V.G., ed. Moscow: Praktika, 2006 (In Russian).
18. Postnikova N.S. Legal aspects of the treatment of orphan diseases under the program “Seven Nosologies”. *Pravovye voprosy v zdravoohranenii.* 2013; 6: 14–25 (In Russian).
19. Order No 363 of 25 November 2012 of the Ministry of Health of the Russian Federation “Approving the Instruction for Use of Blood Components” (In Russian).
20. Order No 183n of 02 April 2013 of the Ministry of Health of the Russian Federation “Approval of the regulations of the clinical use of the donor blood and (or) its components” (In Russian).

21. Постановление Правительства РФ от 26.01.2010 № 29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии».
22. Lunde J., Stensballe J., Wikkels A., Johansen M., Afshari A. Fibrinogen concentrate for bleeding — a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(9): 1061–74.
23. Галстян Г.М., Берковский А.Л., Журавлев В.В. и др. Нужны ли в России препараты фибриногена? *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 3: 49–59.
24. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit. Care.* 2016; 20: 100.
25. Султанбаев У.С., Аюпова Р.Ф., Салихова А.К., Жибурт Е.Б. Об адекватности контроля качества криопреципитата. *Трансфузиология.* 2016; 17(3): 41–6.
26. Губанова М.Н., Шихмирзаев Т.А., Жибурт Е.Б. Особенности национальной биологической пробы при переливании крови. *Менеджер здравоохранения.* 2016; 6: 53–9.

#### Информация об авторах

**Жибурт Евгений Борисович\***, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой трансфузиологии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: ezhiburt@yandex.ru, тел.: +7 (495) 211-79-51;  
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.  
ORCID: [http:// orcid.org/0000-0002-7943-6266](http://orcid.org/0000-0002-7943-6266)

**Чемоданов Игорь Геннадьевич**, главный врач, ГБУЗ РК «Центр крови» Республики Крым,  
e-mail: gbuz.rk.ck@yandex.ru, тел.: +7 (3652) 27-87-45;  
295017, г. Симферополь, ул. Киевская, 37/2  
ORCID: [http:// orcid.org/0000-0002-9159-6254](http://orcid.org/0000-0002-9159-6254)

**Шестаков Евгений Андреевич**, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры трансфузиологии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: sheugeny@mail.ru, тел.: +7 (499) 464-46-63;  
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1214-4493>

#### \* Автор, ответственный за переписку

Поступила 10.10.2018

Принята к печати 24.12.2018

21. Decision No. 29 of the Government of the Russian Federation of 26 January 2010 “About approving the technical regulation concerning safety of the blood, blood products, blood substituting solutions and technological means used in transfusion and infusion therapy” (In Russian).
22. Lunde J., Stensballe J., Wikkelsø A., et al. Fibrinogen concentrate for bleeding — a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(9): 1061–74.
23. Galstyan G.M., Berkovskij A.L., Zhuravlev V.V., et al. Are fibrinogen preparations necessary in Russia? *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2014; 3: 49–59 (In Russian).
24. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit. Care.* 2016; 20: 100.
25. Sultanbaev U.S., Ayupova R.F., Salihova A.K., Zhiburt E.B. On the adequacy of the quality control of cryoprecipitate. *Transfuziologiya.* 2016; 17(3): 41–6 (In Russian).
26. Gubanova M.N., Shihmirzaev T.A., Zhiburt E.B. Features of the national biological sample during blood transfusion. *Menedzher zdravooхранeniya.* 2016; 6: 53–9 (In Russian).

#### Information about the authors

**Evgeny B. Zhiburt \***, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Transfusiology, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, e-mail: ezhiburt@yandex.ru, tel.: +7 (495) 211-79-51;  
105203, Moscow, Nizhnaya Pervomaiskaya str., 70.  
ORCID: [http:// orcid.org/0000-0002-7943-6266](http://orcid.org/0000-0002-7943-6266)

**Igor G. Chemodanov**, Chief Medical Officer, Blood Center, Republic of Crimea, e-mail: gbuz.rk.ck@yandex.ru, тел.: +7 (3652) 27-87-45;  
295017, Simferopol, Kievskaya str., 37/2  
ORCID: [http:// orcid.org/0000-0002-9159-6254](http://orcid.org/0000-0002-9159-6254)

**Evgeny A. Shestakov**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Transfusiology, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, e-mail: sheugeny@mail.ru, тел.: +7 (499) 464-46-63;  
105203, Moscow, Nizhnaya Pervomaiskaya str., 70.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1214-4493>

#### \* Corresponding author

Received 10 Oct 2018

Accepted 24 Dec 2018