

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОПРЕЦИПИТАТА

Галстян Г.М.^{1*}, Гапонова Т.В.¹, Жибурт Е.Б.², Балашова Е.Н.³, Берковский А.Л.¹, Быстрых О.А.³, Купряшов А.А.⁴, Оловникова Н.И.¹, Ошоров А.В.⁵, Рыбка М.М.⁴, Троицкая В.В.¹, Буланов А.Ю.⁶, Журавель С.В.⁷, Лубнин А.Ю.⁵, Мазурок В.А.⁸, Недомолкин С.В.⁹, Певцов Д.Э.¹⁰, Рогачевский О.В.³, Салимов Э.Л.¹¹, Трахтман П.Е.¹², Чжао А.В.¹³, Шерстнев Ф.С.¹⁴, Савченко В.Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова», 105203, Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева», 121552, Москва, Россия

⁵ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», 125047, Москва, Россия

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», 123182, Москва, Россия

⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Россия

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия

⁹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

¹²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва, Россия

¹³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

¹⁴ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», 610027, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

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

Цель рекомендаций — предоставить сведения о производстве, составе, методах заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования криопреципитата.

Основные сведения. 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.

Ключевые слова: криопреципитат, фибриноген, гипофибриногенемия, гемофилия А, болезнь Виллебранда, фактор свертывания VIII, фактор свертывания XIII, фибронектин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б., Балашова Е.Н., Берковский А.Л., Быстрых О.А., Купряшов А.А., Оловникова Н.И., Ошоров А.В., Рыбка М.М., Троицкая В.В., Буланов А.Ю., Журавель С.В., Лубнин А.Ю., Мазурок В.А., Недомолкин С.В., Певцов Д.Э., Рогачевский О.В., Салимов Э.Л., Трахтман П.Е., Чжао А.В., Шерстнев Ф.С., Савченко В.Г. Клиническое использование криопреципитата. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 87–114. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114>

CLINICAL GUIDELINES FOR CRYOPRECIPITATE TRANSFUSIONS

Galstyan G. M.^{1,*}, Gaponova T. V.¹, Zhiburt E. B.², Balashova E. N.³, Berkovskiy A. L.¹, Bystrykh O. A.³, Kupryashov A. A.⁴, Olovnikova N. I.¹, Oshorov A. V.⁵, Rybka M. M.⁴, Troitskaya V. V.¹, Bulanov A. Yu.⁶, Zhuravel S. V.⁷, Lubnin A. Yu.⁵, Mazurok V. A.⁸, Nedomolkin S. V.⁹, Pevtcov D. E.¹⁰, Rogachevskiy O. V.³, Salimov E. L.¹¹, Trakhtman P.E.¹², Chzhao A. V.¹³, Sherstnev F. S.¹⁴, Savchenko V. G.¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russia

²Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, 105203, Russia

³V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, 117198, Russia

⁴Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russia

⁵Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, 125047, Russia

⁶Moscow City municipal hospital 52, Moscow, 123182, Russia

⁷N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, 129090, Russia

⁸Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, 197341, Russia

⁹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia

¹⁰I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, 197022, Russia

¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russia

¹²Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, 117198, Russia

¹³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, 117997, Russia

¹⁴Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russia

ABSTRACT

Background. Cryoprecipitate is made from fresh-frozen plasma (FFP) and contains fibrinogen, factor VIII, factor XIII, von Willebrand factor, fibronectin and fibrinogen.

Aim. To provide information on the composition and methods of production, storage, transportation and clinical use of cryoprecipitate.

General findings. Cryoprecipitate is manufactured by slowly thawing FFP at 1–6°C. This precipitates out cryoproteins: factor VIII, von Willebrand factor, factor XIII, fibronectin and fibrinogen. After centrifugation, the cryoproteins are resuspended in a reduced volume of plasma. Cryoprecipitate is stored at temperatures not exceeding –25° C for 36 months. Indications for cryoprecipitate transfusion are hemophilia A, von Willebrand disease, factor XIII deficiency, congenital afibrinogenemia and hypofibrinogenemia, acquired hypofibrinogenemia. These indications can occur in obstetrics, neonatology, cardiac surgery, neurosurgery, hematology, orthopaedics, and general surgery during liver transplantation and disseminated intravascular coagulation.

Keywords: cryoprecipitate, fibrinogen, hypofibrinogenemia, hemophilia A, von Willebrand disease, factor VIII, factor XIII, fibronectin

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Gaponova T.V., Zhiburt E.B., Balashova E.N., Berkovskiy A.L., Bystrykh O.A., Kupryashov A.A., Olovnikova N.I., Oshorov A.V., Rybka M.M., Troitskaya V.V., Bulanov A.Yu., Zhuravel S.V., Lubnin A.Yu., Mazurok V.A., Nedomolkin S.V., Pevtcov D.E., Rogachevskiy O.V., Salimov E.L., Trakhtman P.E., Chzhao A.V., Sherstnev F.S., Savchenko V.G. Clinical guidelines for cryoprecipitate transfusions. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(1): 87–114 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114>

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 (табл. 1).

Общая характеристика криопреципитата

Криопреципитат разработан доктором Judith Pool [1], 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.

Ежегодное потребление криопреципитата в Великобритании составляет 2 единицы на 1000 населения, или 126 170 единиц на 63 млн человек; в Канаде — 1,8 единиц на 1000 населения, или 46 000 единиц на 25 млн населения [2]. В России 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) [3]. 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 [3].

В настоящее время криопреципитат — компонент донорской крови человека, содержащий фракцию криоглобулинов плазмы, получаемый при оттаивании свежезамороженной плазмы (СЗП), что приводит к преципитации криопротейнов, содержащих факторы свертывания VIII (FVIII), фактор XIII (FXIII), фактор

Таблица 1. Классификация уровней доказательности и надежности рекомендаций
Table 1. Classification of the levels of the validity and reliability of recommendations

Качество научных доказательств: градация по уровням Validity of scientific evidence: Levels	
Ia	Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований <i>Evidence obtained from systematic reviews (meta-analyses) of randomized controlled trials</i>
Ib	Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований <i>Evidence obtained from randomized controlled trials</i>
IIa	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации <i>Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization</i>
IIb	Доказательства, полученные из полужекспериментальных исследований с хорошим дизайном (перспективные или ретроспективные когортные исследования «случай-контроль») <i>Evidence obtained from well-designed semi-experimental studies (prospective or retrospective case-control cohort studies)</i>
III	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев) <i>Evidence obtained from well-designed, non-experimental descriptive studies (comparative studies, correlation studies, case descriptions)</i>
IV	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов <i>Evidence obtained from expert committee reports or opinions and / or expert clinical experience</i>
Степени надежности клинических рекомендаций: градация по категориям Reliability of clinical recommendations: Categories	
A	Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах <i>Recommendations based on high-quality and reliable scientific evidence</i>
B	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах <i>Recommendations based on limited or weak scientific evidence</i>
C	Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте <i>Recommendations based mainly on consensus expert opinion or clinical experience</i>

Виллебранда (FW), фибронектин и фибриноген, которые подвергают центрифугированию и ресуспендируют в небольшом объеме плазмы [4–6]. 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 [2].

Замораживание и оттаивание плазмы генерирует процесс образования микрочастиц мембран тромбоцитов, которых в криопреципитате в 265 раз больше, чем в плазме [7]. Эти микрочастицы содержат гликопротеины, которые взаимодействуют с фибриногеном, тромбоцитами, фактором Виллебранда и другими белками, усиливая гемостатическое действие криопреципитата [8].

Методы получения

Контейнер с СЗП, полученной методом афереза либо восстановленной из единицы донорской крови, размораживают в течение 10–12 часов при температуре от +2 до +6 °С. После медленного размораживания плазму переводят в один из двоярных контейнеров путем прокола штуцером порта первичного контейнера в асептических условиях либо с использованием устройства для стерильного соединения магистралей. Магистраль второго контейнера из системы двоярных, предназначенного для криосупернатанта, должна быть перекрыта. Систему двоярных контейнеров (один — с плазмой, другой — пустой с перекрытой магистралью, их соединяющей) устанавливают в центрифужный стакан портами вверх, уравнивают, центрифугируют с силой ускорения 3000 g при температуре от +2 до +6 °С в течение 10 минут (режим и время центрифугирования могут меняться в соответствии с инструкцией по эксплуатации центрифуги). После центрифугирования систему двоярных контейнеров аккуратно вынимают из центрифужного стакана. Для вторичного фракционирования пригодна плазма, в которой после проведения вышеуказанных манипуляций образовался видимый белесоватый хлопьевидный осадок. Контейнер с плазмой устанавливают в полуавтоматический плазмэкстрактор магистралью вверх, открывают зажим и максимально переводят криосупернатант в пустой контейнер. При этом в исходном контейнере должен остаться хлопьевидный осадок (фракция криоглобулинов), ресуспендированный в определенном объеме криосупернатанта. Конечный объем целевого продукта должен составлять от 30 до 40 мл, допустимо при излишнем удалении криосупернатанта вернуть его часть в контейнер с криопреципитатом для достижения необходимого объема компонента донорской крови. Магистраль

контейнеров с готовыми компонентами донорской крови — криопреципитатом и криосупернатантом — отделяют друг от друга с использованием медицинского запаивателя магистралей, замораживают повторно и хранят при надлежащих условиях.

В ряде стран криопреципитат производят в виде небольших пулов. В Великобритании 334 из 423 случаев лечения криопреципитатом были проведены с помощью пулированного криопреципитата [9]. Однако частота пулирования криопреципитата в разных странах неизвестна. Как правило, 5 единиц криопреципитата пулируют в один контейнер. Средняя доза для взрослого больного состоит обычно из двух пулов (10 единиц) криопреципитата, что позволяет повысить плазменную концентрацию фибриногена на 1 г/л.

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 [6]. Имеются данные, что хранение размороженного криопреципитата в течение 6 ч при комнатной температуре, а затем еще 18 ч в холодильнике при температуре 1–6 °С, т. е. всего 24 ч [10] и даже 72 ч [11] после размораживания, приводит к значительному уменьшению активности FVIII, но при этом концентрация фибриногена меняется не существенно. Однако при таком длительном хранении возрастает риск бактериальной контаминации [6].

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 (карантинизация, 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 [7]. Реципиенту, как правило, переливается множество единиц криопреципитата, что увеличивает риск инфицирования. Обработка метиленовым синим в сочетании с ультрафиолетовым облучением приводит к уменьшению количества фибриногена в криопреципитате на 18–41% [12–14].

Содержание факторов свертывания крови и объем различных единиц криопреципитата могут варьировать. При анализе 260 проб отечественного криопреципитата объем единиц варьировал от 8 до 90 мл (медиана 24 мл), а содержание фибриногена — от 108 до 711 мг (медиана 276 мг) [15].

Помимо исследований качества плазмы, из которой изготавливается криопреципитат, необходим контроль качества самого криопреципитата (табл. 2) [4].

Таблица 2. Требования к контролю качества криопреципитата
Table 2. Cryoprecipitate quality control requirements

Проверяемый параметр <i>Controlled parameter</i>	Требования качества (спецификация) <i>Quality requirements (specification)</i>	Частота проведения контроля <i>Monitoring frequency</i>	Кем осуществляется контроль <i>Who provides control</i>
Объем <i>Volume</i>	30–40 мл <i>30–40 mL</i>	Все единицы <i>All units</i>	Отдел, осуществляющий заготовку, переработку, хранение и транспортировку донорской крови и ее компонентов <i>Department of processing, storage and transportation of donated blood and its components</i>
FVIII:C	Не менее 70 МЕ в единице <i>Not less than 70 IU per unit</i>	Каждые 3 месяца: пул из 6 единиц криопреципитата смешанных групп крови в течение 1-го месяца хранения; пул из 6 единиц криопреципитата смешанных групп крови в течение последнего месяца хранения <i>Every 3 months: a pool of 6 mixed blood cryoprecipitate units during the 1st month of storage; a pool of 6 mixed blood cryoprecipitate units during the last month of storage</i>	Лаборатория контроля качества <i>Quality control laboratory</i>
Фибриноген <i>Fibrinogen</i>	Не менее 140 мг в единице <i>Not less than 140 mg per unit</i>	1 % всех единиц, но не менее 4 единиц в месяц <i>1 % of all units, but not less than 4 units per month</i>	Лаборатория контроля качества <i>Quality control laboratory</i>

Примечание: если криопреципитат используется в качестве фармацевтической субстанции для производства препаратов крови, то контроль качества осуществляется в соответствии с требованиями технологических регламентов производства.

Note: In cases where cryoprecipitate is used as a pharmaceutical substance for the production of blood products, the quality control is carried out in accordance with the requirements of respective technological regulations.

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. При низкой температуре пластиковый контейнер может повредиться, поэтому в течение размораживания его следует тщательно осмотреть на предмет протекания. При наличии любого протекания контейнер бракуют. 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

Таблица 3. Принципы выбора криопреципитата в зависимости от группы крови реципиента и донора по системе ABO [16]
Table 3. Principles of cryoprecipitate choice depending on the ABO blood groups of the recipient and donor [16]

Группа крови реципиента по системе ABO Recipient ABO blood group	Групповая принадлежность криопреципитата по системе ABO ABO group of cryoprecipitate		
	1 выбор 1-st choice	2 выбор 2-nd choice	3 выбор 3-rd choice
0	0	А или В A or B	–
А	А	0 или В 0 or B	–
В	В	0 или А 0 or A	–
АВ	АВ	А или В A or B	0

реципиенту незначителен, поэтому при переливании криопреципитата совместимость донора и реципиента по резус-принадлежности и антигенам эритроцитов С, с, Е, е, К не учитывается [6].

По данным Британского профессионального консультативного комитета переливания крови и трансплантации тканей [16], нет сообщений о случаях гемолиза, вызванного трансфузией иногруппного по системе ABO криопреципитата, в связи с чем с целью формирования достаточного запаса СЗП группы крови АВ представляется целесообразным ограничить производство криопреципитата из плазмы АВ-группы. Криопреципитат группы крови по системе ABO второго выбора доступен вследствие достаточного количества доноров.

Переливание криопреципитата

Размороженный криопреципитат должен быть использован немедленно. Если необходимо отложить трансфузию, то криопреципитат может храниться при комнатной температуре не более 4 ч [6]. При переливании криопреципитата биологическая проба может не выполняться в связи с малым объемом компонента.

Неблагоприятные реакции и осложнения после переливания криопреципитата

Частота побочных реакций при переливании криопреципитата составляет 6,57 случая на 10 000 единиц криопреципитата [17]. 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) [6].

- Трансфузионно обусловленное острое повреждение легких (transfusion related acute lung injury — TRALI) описано после трансфузий криопреципитата [18], риск TRALI оценен как 1 на 317 000 единиц криопреципитата [19].

- Появление ингибитора FVIII выявляют у 10–17% больных гемофилией после лечения криопреципитатом [4, 20, 21].

- Образование антител к фибриногену возможно при лечении врожденной афибриногенемии и гипофибриногенемии криопреципитатом. Эти антитела не нейтрализуют фибриноген, но укорачивают период полужизни вводимого фибриногена, вследствие чего требуется непрерывное введение препаратов и компонентов, содержащих фибриноген [22].

- 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 [4].

Использование криопреципитата в различных клинических ситуациях

Показаниями к переливанию криопреципитата могут быть:

- гемофилия А;
- болезнь Виллебранда;
- дефицит FXIII;
- врожденная гипофибриногенемия/афибриногенемия;
- приобретенная гипофибриногенемия.

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 [23] (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации С).

Количество единиц криопреципитата для лечения больных гемофилией А рассчитывается по формуле [24, 25]:

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

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 C). Ответ на введение криопреципитата по FVIII:C может быть переменным.

У 10–17% больных гемофилией А после лечения криопреципитатом вырабатывается ингибитор FVIII [20, 21] 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, вирус-инактивированные, 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 В).

Клиническое использование криопреципитата при болезни Виллебранда

Для проведения заместительной терапии при лечении болезни Виллебранда препаратом выбора являются вирус-инактивированные 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 [25]. При болезни Виллебранда взрослым вводят 10–12 единиц криопреципитата каждые 12 ч, детям — 1 единица на каждые 6 кг массы тела [25] (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Рекомендации

- Для лечения больных болезнью Виллебранда рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные, 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 В).

- Взрослым больным вводят 10–12 единиц криопреципитата каждые 12 ч, детям — 1 единица на каждые 6 кг массы тела (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

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, мегакариоцитах, клетках матки, плаценты, простаты [26]. 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) [27] или максимальной плотности сгустка (maximum clot firmness — MCF) на тромбоэластометре при ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) [28]. 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% [29].

Врожденный дефицит FXIII — редкое генетическое заболевание, встречается с частотой 1 случай на 2–3 млн населения [30]. 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 [29, 30]. Приобретенный дефицит FXIII коррелирует с гипофибриногемией и может возникнуть при кровотечениях в акушерстве, травме, кардиохирургии, ортопедии и т. д.

Гемостаз достигается при плазменной активности FXIII всего 2–3% [30]. По сравнению с другими факторами свертывания FXIII имеет большой период полужизни (9–10 дней) [25]. 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:

$$\text{Количество единиц криопреципитата} = 0,2 \times \text{масса тела (кг)}.$$

Поскольку период полужизни F XIII большой, трансфузии криопреципитата повторяют через 3–6 недель (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C).

Рекомендации

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

- Для лечения больных с дефицитом F XIII 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 [31]. Помимо фибриногена, при сепсисе отмечается уменьшение концентрации фибронектина плазмы. Фибронектин является основным опсоном для макрофагов. В ранних неконтролируемых исследованиях трансфузия криопреципитата, используемая для восполнения фибронектина у больных с сепсисом, улучшала у них функции почек и легких, гемодинамику [5]. Однако последующие контролируемые исследования не подтвердили эти положительные эффекты криопреципитата, поэтому трансфузии криопреципитата не показаны для восполнения содержания фибронектина плазмы при сепсисе [5, 32].

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 XIIIa в прочный фибрин-полимер. Под действием плазмينا 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 [33]. Наиболее распространено определение плазменной концентрации фибриногена по методу Клаусса [33]. Концентрация фибриногена по Клауссу может быть ложно снижена при использовании прямых ингибиторов тромбина и ложно повышена при переливании растворов крахмалов [34]. Оценку полимеризации фибрина можно дать также с помощью ТЭГ или РОТЭМ. В обоих методах максимальная амплитуда кривой, отражающая прочность образовавшегося сгустка (МА) на ТЭГ или MCF на РОТЭМ, определяется функциями тромбоцитов и фибриногена. Подавление функции тромбоцитов с помощью цитохалазина D, являющегося ингибитором реорганизации цитоскелета (в тесте FIBTEM на РОТЭМ), или антагониста рецепторов GPIIb/IIIa абциксимаба (ReoPro®) (в тесте «Функциональный фибриноген» на ТЭГ) позволяет вычленивать из максимальной амплитуды «вклад» тромбоцитов и оценить величину функционального фибриногена [35, 36]. Содержание фибриногена в плазме крови может претерпевать качественные и количественные изменения. 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:

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

Пример. Масса тела больного 70 кг, необходимо перелить 14 единиц криопреципитата

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, 15, 37].

Пример. У больного массой тела 80 кг концентрация фибриногена плазмы 0,7 г/л, гематокрит 0,35. Для повышения концентрации фибриногена плазмы до 2 г/л ему требуется перелить 19 единиц криопреципитата:

$$\frac{(2 - 0,7) \times 80 \times 70 \times (1 - 0,35)}{250} = 19.$$

3. Расчет по результатам ротационной тромбоэластометрии

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

где МТ — масса тела (кг).

Пример. FIBTEM MCF у больного массой тела 70 кг равно 5 мм, необходимо достичь 9 мм. Количество единиц криопреципитата которое надо перелить:

$$\frac{9 - 5}{24} \times 70 = 15$$

При выполнении тромбоэластографии для пересчета FIBTEM MCF в МА теста «Функциональный фибриноген» на тромбоэластографии на основании сопоставления данных, полученных с помощью ТЭГ и РОТЭМ, была эмпирически разработана формула [38]:

$$\text{FF MA} \times (\text{FIBTEM MCF} + 8,13).$$

Клиническое использование криопреципитата при врожденном дефиците фибриногена

Афибриногенемия — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, которое проявляется кровотечениями, частота в популяции составляет 1:1 000 000 [39]. Лечение врожденного дефицита фибриногена зависит от тяжести и локализации геморрагического синдрома, срочности 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 [24]. 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 [41]. 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, внутричерепные 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 [41].

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 [42]. Чтобы предотвратить потерю плода и профилактировать кровотечение у беременных, страдающих афибриногенемией, рекомендуется поддерживать плазменную концентрацию фибриногена во время беременности как минимум $\geq 0,6$ г/л (оптимально >1 г/л). Во время родов рекомендуется поддерживать плазменную концентрацию фибриногена $\geq 1,5$ г/л (оптимально >2 г/л) [42] (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 [34]. 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 [43]. 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 [34]. По данным S. Ahmed и соавт. [44], за 2,5 года массивные (более 2,5 л) акушерские кровотечения возникли при 77 (0,3%) из 21 614 родов, из них в половине случаев (34 родов, или 0,15%) кровотечение началось при плазменной концентрации фибриногена менее 2 г/л. Среди 128 женщин с послеродовым кровотечением риск кровотечения увеличивался в 2,63 раза при снижении концентрации фибриногена на каждые 1 г/л [45]. Плазменная концентрация фибриногена более 4 г/л являлась 79%-ным негативным предиктором кровотечения, в то время как менее 2 г/л — 100%-ным позитивным предиктором кровотечения [45]. В исследовании по типу «случай-контроль», в которое включены были 3 группы женщин после первой беременности (тяжелое послеродовое кровотечение, нетяжелое послеродовое кровотечение и контрольная группа без признаков кровотечения, по 317 женщин в каждой группе), фибриноген менее 2 г/л ассоциировался с риском тяжелого послеродового кровотечения [46]. В исследовании, в которое было включено 356 женщин с послеродовым кровотечением объемом 100–1500 мл, плазменная концентрация фибриногена <2 г/л и показатель FIBTEM A5 <10 мм ассоциировались с пролонгированным кровотечением, потребностью в инвазивных вмешательствах, длительным пребыванием в отделении реанимации [47]. В исследование M. Cortet и соавт. [48] были включены 738 женщин с послеродовым кровотечением объемом 500 мл и более, возникшим в течение 24 часов после вагинальных родов. Авторы сравнили плазменную концентрацию фибриногена у 323 женщин, у которых кровотечение усилилось и стало массивным, с 415 женщинами, у которых сохранялось умеренное послеродовое кровотечение. Установлено, что у женщин с плазменной концентрацией фибриногена $4,2 \pm 1,2$ г/л кровотечение не усиливалось, в то время как у женщин, у которых концентрация фибриногена была $3,4 \pm 0,9$ г/л, темп кровотечения увеличивался. Отношение шансов (ОШ) составило 1,90 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,16–3,09) для концентра-

ции фибриногена 2–3 г/л и 11,99 (95% ДИ 2,56–56,06) для плазменной концентрации фибриногена менее 2 г/л [48]. Концентрация фибриногена плазмы менее 2 г/л явилась предиктором выполнения в послеродовом периоде эмболизации сосудов или хирургического вмешательства для остановки кровотечения [49]. У 456 женщин с послеродовым кровотечением более 1500 мл плазменная концентрация фибриногена коррелировала с величиной кровопотери [50].

Согласно принятым в Великобритании рекомендациям по лечению послеродового кровотечения, трансфузии криопреципитата рекомендуются, если плазменная концентрация фибриногена менее 1 г/л [51]. Однако, учитывая имеющиеся данные о том, что при плазменной концентрации фибриногена ниже уже 2 г/л возрастает риск послеродового кровотечения, в 2013 г. были приняты Европейские рекомендации, согласно которым при тяжелом периперационном кровотечении показанием для введения криопреципитата и концентрата фибриногена является концентрация фибриногена от 1,5 до 2 г/л, или FIBTEM A5 менее 12 мм [52, 53]. Согласно рекомендациям Французского общества гинекологов и акушеров, а также анестезиологов и специалистов интенсивной терапии [54], при послеродовом кровотечении следует поддерживать плазменную концентрацию фибриногена 2 г/л и более (*уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации C*).

Плазменная концентрация фибриногена явилась независимым фактором эффективности баллонной тампонады матки при послеродовом кровотечении. Среди рожениц, у которых она была эффективна, концентрация фибриногена плазмы составила в среднем 2,4 г/л, а у которых не ответили на лечение — 1,7 г/л [55].

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 [56–58]. В последующем, к 5-му дню жизни, плазменная концентрация фибриногена возрастает до 1,6 г/л [59]. У доношенных новорожденных нижней границей плазменной концентрации фибриногена считается 1,6 г/л [60].

Для принятия решения о проведении гемостатической терапии у детей могут использоваться вискоэластичные методы оценки гемостаза (ТЭГ, РОТЭМ) [61, 62]. 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 [63].

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 [65–69]. Согласно британским рекомендациям по трансфузиям у детей и новорожденных, объем криопреципитата составляет 5–10 мл/кг массы тела [63, 70]. Учитывая небольшие переливаемые объемы криопреципитата, сокращению количества доноров у новорожденных может способствовать правило «1 донор — 1 ребенок» [71]. На основании опыта трансфузий 144 единиц криопреципитата 103 новорожденным показано, что изменения фибриногена при переливаниях криопреципитата от одного донора были такие же, как при переливаниях от нескольких доноров [71].

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 больному 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 [72, 73].

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 [29].

5. Причиной, вызывающей гипофибриногенемия 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 [74, 75].

Предоперационная концентрация фибриногена плазмы. Имеются отдельные работы, показывающие, что плазменная концентрация фибриногена до операции менее 3 г/л повышает риск кровотечения после аортокоронарного шунтирования [76]. В то же время, по другим данным [77], 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 [78], 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 [78]. 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 [79]. В многоцентровом исследовании [80], 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 криопреципи-

тата 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. [81], 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 [82] 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 исследовании ZEPLAST [83] 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 избежать 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 [84], 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 [34].

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 [29, 34, 85, 86]. По данным нативной ТЭГ таким показанием является угол $\alpha < 45^\circ$ [87]. По данным РОТЭМ, пороговыми значениями амплитуды сгустка, являющимися показанием к коррекции гипофибриногенемии, являются: EXTEM A10

<40 мм [34] либо А10 теста FIBТЕМ для переливания криопреципитата, которые составили <6 мм перед реверсией гепарина с помощью протамина [34,88] и 3 мм за 30 мин до прекращения искусственного кровообращения [88].

В исследовании S.H. Lee и соавт. [88] больным при операциях на аорте в условиях гипотермии 10 единиц криопреципитата назначали до трансфузии концентрата тромбоцитов и СЗП при уменьшении А10 в тесте FIBТЕМ, что приводило к повышению плазменной концентрации фибриногена с 1,54 до 1,93 г/л ($p = 0,01$) и увеличению амплитуды сгустка А10 в тесте FIBТЕМ с 3,5 до 5,8 мм ($p = 0,04$) [88].

Трансфузия двух единиц криопреципитата в среднем увеличивает FIBТЕМ 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 [78], предиктором кровотечения в послеоперационном периоде является концентрация фибриногена плазмы <1,5 г/л, а согласно рекомендациям Европейского общества анестезиологов [53] — <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 FIBТЕМ 14 мм и более являются 98%-ми негативными предикторами послеоперационного кровотечения [89, 90].

В целом, плазменная концентрация фибриногена в послеоперационном периоде $\leq 1,5$ г/л или MCF FIBТЕМ 6–8 мм приняты как «сигнал», свидетельствующий о возможном кровотечении, и показание к коррекции концентрации фибриногена [29, 90].

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 [91].

Рекомендации

- У кардиохирургических больных предоперационная плазменная концентрация фибриногена является ненадежным предиктором интраоперационного кро-

вотечения (*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 $\leq 1,5$ г/л, или FLEV $\leq 1,5$ г/л, FIBТЕМ А 10 <6 мм, или FIBТЕМ MCF ≤ 6 мм, или EXТЕМ А10 <40 мм, угол $\alpha < 45^\circ$ на нативной ТЭГ (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*) [26].

- В послеоперационном периоде у кардиохирургических больных при кровотечении триггером для трансфузии криопреципитата является концентрация фибриногена плазмы $\leq 1,5$ –2 г/л, или FIBТЕМ MCF ≤ 6 мм (*уровень доказательности I, степень надежности рекомендации C*) [89].

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 [92]. Концентрация фибриногена плазмы повышается при желтухе, билиарном циррозе печени, гепатомах, метастатическом раке печени, острых воспалительных процессах в печени, обструкции желчных путей [93]. Однако при тяжелых поражениях печени плазменная концентрация фибриногена уменьшается [92]. 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 [94]. Гипофибриногенемия при заболеваниях печени развивается вследствие уменьшения синтеза фибриногена, его повышенного потребления при хроническом ДВС, повышенного разрушения при активации фибринолиза [29, 93]. Помимо уменьшения концентрации фибриногена, при заболеваниях печени наблюдается дисфибриногенемия, обусловленная накоплением остатков сиаловой кислоты в α -цепях и β -цепях, что приводит к нарушениям полимеризации фибрина и стабилизации сгустка [95]. К формированию рыхлого сгустка, легко подвергающегося протеолитической деградации, приводит и приобретенный дефицит FXIII [93]. При ортотопической трансплантации печени плазменная концентрация фибриногена уменьшается также вследствие кровопотери и гемодилюции.

В перекрестном исследовании 17 больных с коагулопатией, вызванной заболеваниями печени, были рандомизированы 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 значимо 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 [17].

По данным С. Kirchner и соавт. [96], 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 [97]. 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) [98]. Причем выраженность гипофибриногемии коррелирует с тяжестью травмы, а у умерших больных она более выражена, чем у выживших (в среднем 1,616 г против 1,203 г, $p < 0,001$) [99]. Показанием для коррекции гипофибриногемии в нейрохирургии является концентрация фибриногена в плазме <1,5 г/л или MCF FIBTEM ≤7 мм [100].

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 [101] разработало рекомендации по реверсии действия тканевого активатора плазминогена, осложнившихся внутричерепным кровоизлиянием.

Рекомендации

- Гипофибриногемия 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 гипофибриногемией 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

Гипофибриногемия нередко встречается среди гематологических больных, но при разных нозологических формах ее частота и значимость различны. Частота гипофибриногемии при острых миелоидных лейкозах (за исключением острого промиелоци-

тарного лейкоза) колеблется от 1 до 12 %, в среднем 5 % [102]. При остром промиелоцитарном лейкозе до начала лечения на момент диагностики гипофибриногенемия выявляется в 89 % случаев, а ранняя смерть от геморрагических осложнений достигает 21,4 % [103]. Различные механизмы обуславливают гипофибриногенемии при остром промиелоцитарном лейкозе. Урокиназоподобные активаторы плазминогена [104], выделяются из гранул и палочек Ауэра, находящихся в цитоплазме бластных клеток [105]. Кроме того, для острого промиелоцитарного лейкоза характерен приобретенный дефицит ингибиторов фибринолиза, который возникает вследствие прямого действия на альфа-2-антиплазмин эластазы, выделяющийся из лейкоцитов [105]. 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 [106]. Бластные клетки стимулируют образование на клеточной поверхности тканевого активатора плазминогена, плазмина, повышенная продукция которого усиливает фибринолиз [106]. 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 $\leq 1,87$ г/л явилась «точкой отсечения» с чувствительностью 80,1 % и специфичностью 88,8 %, отличающих больных острым промиелоцитарным лейкозом от остальных вариантов острых лейкозов [107]. Гипофибриногенемия $\leq 1,87$ 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 $\leq 1,87$ 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 [107].

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 [108]. 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 [109]. Среди больных острыми лимфобластными лейкозами, которым была проведена химиотерапия винкристином, дексаметазоном и доксорубицином без использования L-аспарагиназы, частота гипофибриногенемии составила 10 % [110]. Назначение L-аспарагиназы может повысить частоту гипофибриногенемии у больных острыми лимфобластными лейкозами до 21 % [111]. В ретроспективном исследовании [112] при лечении 214 больных острыми лимфобластными лейкозами L-аспарагиназой ($7500 \text{ ME/m}^2 \times 6$) 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 восстановилась до исходных значений в течение 1–4 нед. после прекращения введения L-аспарагиназы [113]. Частота интракраниальных кровоизлияний при лечении L-аспарагиназой 1547 детей с острыми лимфобластными лейкозами составила 0,58 % [114]. По другим данным [115], частота геморрагических осложнений при острых лимфобластных лейкозах составляла 2 %. Помимо действия химиопрепаратов, имеет значение и развитие синдрома ДВС: гипофибриногенемия $\leq 1,6$ г/л вследствие ДВС была выявлена в процессе лечения у 37 (55 %) из 67 больных острыми лимфобластными лейкозами [116]. Рекомендуется ежедневно определять концентрацию фибриногена в плазме у больных острыми лейкозами и синдромом ДВС до полного его разрешения [117]. 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 [118]. Согласно рекомендации Общества гематологов Великобритании [119], 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 [120].

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 $\leq 1,5$ 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 [121] 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 [122]. Профилактическое введение криопреципитата при травме не проводится [122].

По данным исследования VISOR (Viscoelastic Signals for Optimal Resuscitation in Trauma) [123], критериями гипофибриногенемии при использовании каолин-ТЭГ являются период $K < 2,4$ мм и угол $\alpha < 61^\circ$.

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, концент-

ратов тромбоцитов, СЗП), а также имелась тенденция к снижению летальности (8% против 13%) по сравнению с больными, которым трансфузии криопреципитата начинали после хирургических вмешательств [11]. В то же время в исследовании Cryostat [124], 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 [125], 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%, $p < 0,01$). В исследовании MATTERS (Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation) применение криопреципитата, криопреципитата в сочетании с транексамовой кислотой и только транексамовой кислоты использовали для лечения раненных в боевых действиях. Смертность была меньше у тех, кто получал криопреципитат, чем у тех, кто его не получал (21,4% против 23,6% соответственно, ОШ 0,61; 95% ДИ 0,40–0,94). Для больных, получавших одновременно криопреципитат и транексамовую кислоту, смертность была ниже вдвое (11,6%). В исследовании PROMMTT (PRospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion) [126] 359 (29%) из 1238 больных получали криопреципитат. Под одной трансфузией криопреципитата понимали переливание 10 единиц. Время до начала трансфузии криопреципитата составило 2,7 часа (межквартильный интервал 1,7–4,4 часа). Трансфузии криопреципитата не ассоциировались с внутригоспитальной смертностью. На основании всего вышеупомянутого в 2007 г. в первой версии Европейских рекомендаций по лечению кровотечения при травме были рекомендованы трансфузии криопреципитата при массивном кровотечении, сопровождающемся уменьшением концентрации фибриногена менее 1 г/л [127]. Однако при обновлении этих рекомендаций в 2010 г. [128] и в 2013 г. [129] стали рекомендовать начинать трансфузии криопреципитата при концентрации фибриногена плазмы менее 1,5–2,0 г/л или уменьшении функционального фибриногена, определенного с помощью вискоэластичных тестов. При травме трансфузия в среднем 8,7 единицы криопреципитата повышала концентрацию фибриногена плазмы на 0,55 г/л, или 0,06 г/л на 1 единицу криопреципитата [130]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению травмы [129], рекомендуется переливать 15–20 единиц криопреципитата на 70 кг массы тела больного.

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 гипофибриногемии 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 $\leq 1,5$ 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 [131]. В observationalное исследование [131] было включено 245 больных, которым выполняли ортопедические операции — спондилодез ($n = 52$), эндопротезирование тазобе-

дренного сустава ($n = 114$) и артропластика коленного сустава ($n = 79$). Лишь у больных, которым выполняли спондилодез, низкая концентрация фибриногена до операции ($\leq 2,5$ 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 [132].

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 [133].

Рекомендации

- Рекомендуется лечение криопреципитатом при кровотечении, сопровождающемся уменьшением концентрации фибриногена плазмы по Клауссу $\leq 1,5$ 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 $\leq 1,5$ 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*).

Литература

1. Pool J.G., Shannon A.E. Production of high potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 1965; 273(27): 1443–7. DOI: 10.1056/NEJM196512302732701.
2. Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014; 113(6): 922–34. DOI: 10.1093/bja/aeu158.
3. 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. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20.
4. Российская ассоциация трансфузиологов. Донорская кровь и ее компоненты: характеристики и контроль качества. XIII. Криопреципитат. Стандарт организации. 2005. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
5. Chiofolo J., Chandrasekaran V., Hilbert T., et al. Guidelines for the administration of cryoprecipitate. Fourth ed. Chiofolo J, editor. Albany, New York: Blood and Tissue Resources Program New York State Department of Health Wadsworth; 2012. 1–7 p.
6. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C., et al. BCSH (2018): Fresh frozen plasma and cryoprecipitate products. *Br J Haematol.* 2018; 181(1): 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167.
7. Callum J.L.J., Karkouti K., Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev.* 2009; 3: 177–88.
8. George J.N., Pickett E.B., Heinz R. Platelet membrane microparticles in blood bank fresh frozen plasma and cryoprecipitate. *Blood.* 1986; 68(1): 307–9.
9. Tinegate H., Allard S., Grant-Casey J., et al. Cryoprecipitate for transfusion: which patients receive it and why? A study of patterns of use across three regions in England. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 356–61. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01158.x.
10. Soundar E.P., Reyes M., Korte L., et al. Characteristics of thawed pooled cryoprecipitate stored at refrigerated temperature for 24 hours. *Blood Transfus.* 2018; 16: 443–6. DOI: 10.2450/2017.0133-17.
11. Fenderson J.L., Meledeo M.A., Rendo M.J., et al. Hemostatic characteristics of thawed, pooled cryoprecipitate stored for 35 days at refrigerated and room temperatures. *Transfusion.* 2019; 59(S2): 1560–7. DOI: 10.1111/trf.15180.
12. Aznar J.A., Bonanad S., Montoro J.M., et al. Influence of methylene blue photoinactivation treatment on coagulation factors from fresh frozen plasma, cryoprecipitates and cryosupernatants. *Vox sang.* 2000; 79(3): 156–60. DOI: 10.1159/000031234.
13. Hornsey V.S., Krailadsiri P., MacDonald S., et al. Coagulation factor content of cryoprecipitate prepared from methylene blue plus light virus-inactivated plasma. *Brit J Haematol.* 2000; 109(3): 665–70. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02078.x.
14. Seghatchian J., Krailadsiri P. What's happening? The quality of methylene blue treated FFP and cryo. *Transfus Apher Sci.* 2001; 25(3): 227–31.
15. Галстян Г.М., Берковский А.Л., Журавлев В.В. и др. Нужны ли в России препараты фибриногена? *Анестезиология и реаниматология.* 2012; 57(4): 49–59.
16. Norfolk D., editor. *Handbook of Transfusion Medicine.* 5th ed. Sheffield: United Kingdom Blood Services; 2014.
17. French C.J.C., Bellomo R., Angus P., et al. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Transfus Apher Sci.* 2003; 31(4): 179–82. DOI: 10.1016/j.transci.2010.07.004.
18. Bolton-Maggs P.H.B. The 2015 Annual SHOT Report. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/SHOT-2015-Annual-Report-Web-Edition-Final-bookmarked-1.pdf> (22 February 2017). 2016.
19. Chapman C.E., Stainsby D., Jones H., et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact

References

1. Pool J.G., Shannon A.E. Production of high potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 1965; 273(27): 1443–7. DOI: 10.1056/NEJM196512302732701.
2. Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014; 113(6): 922–34. DOI: 10.1093/bja/aeu158.
3. Zhiburt E.B., Chemodanov I.G., Shestakov E.A. Cryoprecipitate production in Russia: past, present and future. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2019; 64(1): 16–20 (in Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-16-20.
4. Russian association of transfusionists. Donor blood and its components: characteristics and quality control. XIII. Cryoprecipitate. Standard of organization. 2005. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
5. Chiofolo J., Chandrasekaran V., Hilbert T., et al. Guidelines for the administration of cryoprecipitate. Fourth ed. Chiofolo J, editor. Albany, New York: Blood and Tissue Resources Program New York State Department of Health Wadsworth; 2012. 1–7 p.
6. Green L., Bolton-Maggs P., Beattie C., et al. BCSH (2018): Fresh frozen plasma and cryoprecipitate products. *Br J Haematol.* 2018; 181(1): 54–67. DOI: 10.1111/bjh.15167.
7. Callum J.L.J., Karkouti K., Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev.* 2009; 3: 177–88.
8. George J.N., Pickett E.B., Heinz R. Platelet membrane microparticles in blood bank fresh frozen plasma and cryoprecipitate. *Blood.* 1986; 68(1): 307–9.
9. Tinegate H., Allard S., Grant-Casey J., et al. Cryoprecipitate for transfusion: which patients receive it and why? A study of patterns of use across three regions in England. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 356–61. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01158.x.
10. Soundar E.P., Reyes M., Korte L., et al. Characteristics of thawed pooled cryoprecipitate stored at refrigerated temperature for 24 hours. *Blood Transfus.* 2018; 16: 443–6. DOI: 10.2450/2017.0133-17.
11. Fenderson J.L., Meledeo M.A., Rendo M.J., et al. Hemostatic characteristics of thawed, pooled cryoprecipitate stored for 35 days at refrigerated and room temperatures. *Transfusion.* 2019; 59(S2): 1560–7. DOI: 10.1111/trf.15180.
12. Aznar J.A., Bonanad S., Montoro J.M., et al. Influence of methylene blue photoinactivation treatment on coagulation factors from fresh frozen plasma, cryoprecipitates and cryosupernatants. *Vox sang.* 2000; 79(3): 156–60. DOI: 10.1159/000031234.
13. Hornsey V.S., Krailadsiri P., MacDonald S., et al. Coagulation factor content of cryoprecipitate prepared from methylene blue plus light virus-inactivated plasma. *Brit J Haematol.* 2000; 109(3): 665–70. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02078.x.
14. Seghatchian J., Krailadsiri P. What's happening? The quality of methylene blue treated FFP and cryo. *Transfus Apher Sci.* 2001; 25(3): 227–31.
15. Galstian G.M., Berkovskiy A.L., Zhuravlev V.V., et al. Whether fibrinogen concentrates are necessary in Russia? *Anesteziol Reanimatol.* 2012; 57(4): 49–59 (in Russian).
16. Norfolk D., editor. *Handbook of Transfusion Medicine.* 5th ed. Sheffield: United Kingdom Blood Services; 2014.
17. French C.J.C., Bellomo R., Angus P., et al. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Transfus Apher Sci.* 2003; 31(4): 179–82. DOI: 10.1016/j.transci.2010.07.004.
18. Bolton-Maggs P.H.B. The 2015 Annual SHOT Report. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/SHOT-2015-Annual-Report-Web-Edition-Final-bookmarked-1.pdf> (22 February 2017). 2016.
19. Chapman C.E., Stainsby D., Jones H., et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact

- of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. 2009; 49(3): 440–52. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01948.x.
20. El Alfy M.S., Tantawy A.A.G., Ahmed M.H., et al. Frequency of inhibitor development in severe haemophilia A children treated with cryoprecipitate and low-dose immune tolerance induction. *Haemophilia*. 2000; 6(6): 635–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00449.x.
21. Mauser-Bunschoten E.P., Van Der Bom J.G., Bongers M., et al. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2001; 7(4): 364–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2001.00513.x.
22. Bevan D.H. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thromb Res*. 2009; 124(Suppl 2):S12–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70159-8.
23. Зозуля Н.И., Свиринов П.В. Диагностика и лечение гемофилии. Национальные клинические рекомендации. Москва: Национальное гематологическое общество; 2014. С. 1–38.
24. Lundberg G. Practice Parameter for the Use of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets. Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA*. 1994; 271(10): 771–81.
25. Droubatchevskaia N., Wong M.P., Chipperfield K.M., et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. *BC Med J*. 2007; 49(8): 441–5.
26. Kindo M., Hoang Minh T., Gerelli S., et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thromb Res*. 2014; 134(2): 360–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.008.
27. Martinuzzo M., Barrera L., Altuna D., et al. Effects of factor XIII deficiency on thromboelastography. Thromboelastography with calcium and streptokinase addition is more sensitive than solubility tests. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1):e2106037. DOI: 10.4084/MJHID.2016.037.
28. Theusinger O.M., Baulig W., Asmis L., et al. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb Haemost*. 2010; 104(2): 385–91. DOI: 10.1160/TH09-12-0858.
29. Kietaihl S. Fibrinogen replacement therapy in acquired perioperative bleeding. 1st editio. Bremen-London-Boston: UNI-MED Science; 2018.
30. Bertamino M., Banov L., Molinari A.C. Diagnosis and management of severe congenital factor XIII deficiency in the emergency department: Lessons from a “model” family. *Blood Transfus*. 2015; 13(2): 324–7. DOI: 10.2450/2014.0024-14.
31. Кречетова А.В. Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных с миелотоксическим агранулоцитозом: автореф. дис. канд мед. наук. М.: Гематологический научный центр; 2011.
32. Hesselvik F., Brodin B., Carlsson C., et al. Cryoprecipitate infusion fails to improve organ function in septic shock. *Crit Care Med*. 1987; 15(5): 475–83.
33. Долгов В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва — Тверь: Триада, 2005. 227 с.
34. Levy J.H., Goodnough L.T. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015; 125(9): 1387–93. DOI: 10.1182/blood-2014-08-552000.
35. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л. и др. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. *Вестник интенсивной терапии*. 2017; (1): 5–11.
36. Solomon C., Cadamuro J., Ziegler B., et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion*. 2011; 51(8): 1695–706. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03066.x.
37. Приказ Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». М.: Министерство здравоохранения; 2002. 23 с.
- of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. 2009; 49(3): 440–52. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01948.x.
20. El Alfy M.S., Tantawy A.A.G., Ahmed M.H., et al. Frequency of inhibitor development in severe haemophilia A children treated with cryoprecipitate and low-dose immune tolerance induction. *Haemophilia*. 2000; 6(6): 635–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00449.x.
21. Mauser-Bunschoten E.P., Van Der Bom J.G., Bongers M., et al. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2001; 7(4): 364–8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2001.00513.x.
22. Bevan D.H. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thromb Res*. 2009; 124(Suppl 2):S12–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70159-8.
23. Zozulya N.I., Svirin P.V. Diagnosis and treatment of Hemophilia. National clinical Guidelines. Moscow. National Society of Hematology. 2014. 1–38 p. (in Russian).
24. Lundberg G. Practice Parameter for the Use of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets. Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA*. 1994; 271(10): 771–81.
25. Droubatchevskaia N., Wong M.P., Chipperfield K.M., et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. *BC Med J*. 2007; 49(8): 441–5.
26. Kindo M., Hoang Minh T., Gerelli S., et al. Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thromb Res*. 2014; 134(2): 360–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.008.
27. Martinuzzo M., Barrera L., Altuna D., et al. Effects of factor XIII deficiency on thromboelastography. Thromboelastography with calcium and streptokinase addition is more sensitive than solubility tests. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1):e2106037. DOI: 10.4084/MJHID.2016.037.
28. Theusinger O.M., Baulig W., Asmis L., et al. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb Haemost*. 2010; 104(2): 385–91. DOI: 10.1160/TH09-12-0858.
29. Kietaihl S. Fibrinogen replacement therapy in acquired perioperative bleeding. 1st editio. Bremen—London—Boston: UNI-MED Science; 2018.
30. Bertamino M., Banov L., Molinari A.C. Diagnosis and management of severe congenital factor XIII deficiency in the emergency department: Lessons from a “model” family. *Blood Transfus*. 2015; 13(2): 324–7. DOI: 10.2450/2014.0024-14.
31. Krechetova A.V. Hemostasis disturbances in septic oncohematology patients with myelotoxic agranulocytosis. Synopsis of PhD thesis. Moscow, National Center for Hematology; 2011 (in Russian).
32. Hesselvik F., Brodin B., Carlsson C., et al. Cryoprecipitate infusion fails to improve organ function in septic shock. *Crit Care Med*. 1987; 15(5): 475–83.
33. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders. Triada. Moscow — Tver; 2005. 227 p. (in Russian).
34. Levy J.H., Goodnough L.T. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015; 125(9): 1387–93. DOI: 10.1182/blood-2014-08-552000.
35. Bulanov A.Yu., Yatskov K.V., Bulanova E.L., et al. Thromboelastography: clinical significance of the test for functional fibrinogen. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2017; (1): 5–11 (in Russian).
36. Solomon C., Cadamuro J., Ziegler B., et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion*. 2011; 51(8): 1695–706. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03066.x.
37. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation November, 25th, 2002 No 363 “About the statement of the Instruction on application of components of blood”. 2002 p. 23.

38. Meyer M.A.S., Ostrowski S.R., Sørensen A.M., et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res.* 2015; 194(2): 581–90. DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.021.
39. Stanciakova L, Kubisz P, Dobrotova M., et al. Congenital afibrinogenemia: From etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(7): 639–48. DOI: 10.1080/17474086.2016.1200967.
40. Acharya S.S., Dimichele D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1151–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01831.x.
41. Rodriguez R.C., Buchanan G.R., Clanton M.S. Prophylactic cryoprecipitate in congenital afibrinogenemia. *Clin Pediatr.* 1988; 27(11): 543–5. DOI: 10.1177/000992288802701106.
42. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res.* 2012; 130(Suppl. 2): S7–11. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70004-5.
43. Moloney W.C., Egan W.J., Gorman A.J. Acquired afibrinogenemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 1949; 240: 596–8.
44. Ahmed S, Harrity C., Johnson S., et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage—an observational study. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 344–9. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01178.x.
45. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2): 266–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
46. Chauleur C., Cochery-Nouvellon E., Mercier E., et al. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(12): 2067–74. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03168.x.
47. Collins P.W., Lilley G., Bruynseels D., et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014; 124(11): 1727–36. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567891.
48. Cortet M., Deneux-Tharaux C., Dupont C., et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108(6): 984–9. DOI: 10.1093/bja/aes096.
49. Gayat E., Resche-Rigon M., Morel O., et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med.* 2011; 37(11): 1816–25. DOI: 10.1007/s00134-011-2315-0.
50. de Lloyd L., Bovington R., Kaye A., et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(2): 135–41. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.12.002.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline No. 52. 2009.
52. Kozek-langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 270–382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b.
53. Kozek-langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding : guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–95. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
54. Sentilhes L., Vayssière C., Deneux-Tharaux C., et al. Postpartum hemorrhage : guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 198: 12–21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.012.
55. Nakashima A., Ogita K., Chita M., et al. Serum fibrinogen levels could be an index of successful use of balloon tamponade in postpartum hemorrhage. *J Perinat Med.* 2018; 46(1): 53–7. DOI: 10.1515/jpm-2016-0238.
38. Meyer M.A.S., Ostrowski S.R., Sørensen A.M., et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res.* 2015; 194(2): 581–90. DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.021.
39. Stanciakova L, Kubisz P, Dobrotova M., et al. Congenital afibrinogenemia: From etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(7): 639–48. DOI: 10.1080/17474086.2016.1200967.
40. Acharya S.S., Dimichele D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1151–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01831.x.
41. Rodriguez R.C., Buchanan G.R., Clanton M.S. Prophylactic cryoprecipitate in congenital afibrinogenemia. *Clin Pediatr.* 1988; 27(11): 543–5. DOI: 10.1177/000992288802701106.
42. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res.* 2012; 130(Suppl. 2): S7–11. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70004-5.
43. Moloney W.C., Egan W.J., Gorman A.J. Acquired afibrinogenemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 1949; 240: 596–8.
44. Ahmed S, Harrity C., Johnson S., et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage—an observational study. *Transfus Med.* 2012; 22(5): 344–9. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01178.x.
45. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2): 266–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
46. Chauleur C., Cochery-Nouvellon E., Mercier E., et al. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(12): 2067–74. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03168.x.
47. Collins P.W., Lilley G., Bruynseels D., et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014; 124(11): 1727–36. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567891.
48. Cortet M., Deneux-Tharaux C., Dupont C., et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108(6): 984–9. DOI: 10.1093/bja/aes096.
49. Gayat E., Resche-Rigon M., Morel O., et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med.* 2011; 37(11): 1816–25. DOI: 10.1007/s00134-011-2315-0.
50. de Lloyd L., Bovington R., Kaye A., et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(2): 135–41. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.12.002.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline No. 52. 2009.
52. Kozek-langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 270–382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b.
53. Kozek-langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding : guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–95. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
54. Sentilhes L., Vayssière C., Deneux-Tharaux C., et al. Postpartum hemorrhage : guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 198: 12–21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.012.
55. Nakashima A., Ogita K., Chita M., et al. Serum fibrinogen levels could be an index of successful use of balloon tamponade in postpartum hemorrhage. *J Perinat Med.* 2018; 46(1): 53–7. DOI: 10.1515/jpm-2016-0238.

56. Christensen R.D., Baer V.L., Lambert D.K., et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). *Transfusion*. 2014; 54(3): 627–32. DOI: 10.1111/trf.12322.
57. Neary E., McCallion N., Kevane B., et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(11): 2021–30. DOI: 10.1111/jth.13130.
58. Hochart A., Nuytten A., Pierache A., et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital J Pediatr*. 2019; 45(1): 113. DOI: 10.1186/s13052-019-0709-8.
59. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988; 72(5): 1651–7.
60. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70(1): 165–72.
61. Pekelharing J., Furck A., Banya W., et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit. *Int J Lab Hematol*. 2014; 36(4): 465–71. DOI: 10.1111/ijlh.12171.
62. Kady N. El, Khedr H., Yosry M., et al. Perioperative assessment of coagulation in paediatric neurosurgical patients using thromboelastography. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(4): 293–7. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32831c8b5f.
63. New H. V., Berryman J., Bolton-Maggs P.H.B., et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016; 175(5): 784–828. DOI: 10.1111/bjh.14233.
64. Kelly A.M., Williamson L.M. Neonatal transfusion. *Early Hum Dev*. 2013; 89(11): 855–60. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.025.
65. Hanmod S.S., Jesudas R., Kulkarni R., et al. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 741–51. DOI: 10.1055/s-0036-1593415.
66. Sesok-Pizzini D.A., editor. Neonatal transfusion practices. Springer International Publishing Switzerland; 2017. 128 p. DOI: 10.1007/978-3-319-42764-5.
67. de Alarcón P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. 428 p.
68. Shaz B., Hillyer C., Gil M., editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 3rd ed. Elsevier Science; 2019. 1050 p.
69. MacDonald M.G., Ramasethu J., Rais-Bahrami K., editors. *Atlas of Procedures in Neonatology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 421 p.
70. Gibson B.E.S., Todd A., Roberts I., et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Brit J Haematol*. 2004; 124(4): 433–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04815.x.
71. Tkach E.K., Mackley A., Brooks A., et al. Cryoprecipitate transfusions in the neonatal intensive care unit: A performance improvement study to decrease donor exposure. *Transfusion*. 2018; 58(5): 1206–9. DOI: 10.1111/trf.14555.
72. Adam S., Karger R., Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16: 461–71.
73. Niemi T.T., Suojaranta-Ylinen R.T., Kukkonen S.I., et al. Gelatin and Hydroxyethyl Starch, but Not Albumin, Impair Hemostasis After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2006; 102(4): 998–1006. DOI: 10.1213/01.ane.0000200285.20510.b6.
74. Nuttall G.A., Oliver W.C., Santrach P.J., et al. Efficacy of a Simple Intraoperative Transfusion Algorithm for Nonerythrocyte Component Utilization after Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*. 2001; 94(5): 773–81. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00014.
75. Sniecinski R.M., Levy J.H. Bleeding and management of coagulopathy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142(3): 662–7.
56. Christensen R.D., Baer V.L., Lambert D.K., et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). *Transfusion*. 2014; 54(3): 627–32. DOI: 10.1111/trf.12322.
57. Neary E., McCallion N., Kevane B., et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(11): 2021–30. DOI: 10.1111/jth.13130.
58. Hochart A., Nuytten A., Pierache A., et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital J Pediatr*. 2019; 45(1): 113. DOI: 10.1186/s13052-019-0709-8.
59. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988; 72(5): 1651–7.
60. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70(1): 165–72.
61. Pekelharing J., Furck A., Banya W., et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit. *Int J Lab Hematol*. 2014; 36(4): 465–71. DOI: 10.1111/ijlh.12171.
62. Kady N. El, Khedr H., Yosry M., et al. Perioperative assessment of coagulation in paediatric neurosurgical patients using thromboelastography. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(4): 293–7. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32831c8b5f.
63. New H. V., Berryman J., Bolton-Maggs P.H.B., et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016; 175(5): 784–828. DOI: 10.1111/bjh.14233.
64. Kelly A.M., Williamson L.M. Neonatal transfusion. *Early Hum Dev*. 2013; 89(11): 855–60. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.025.
65. Hanmod S.S., Jesudas R., Kulkarni R., et al. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 741–51. DOI: 10.1055/s-0036-1593415.
66. Sesok-Pizzini D.A., editor. Neonatal transfusion practices. Springer International Publishing Switzerland; 2017. 128 p. DOI: 10.1007/978-3-319-42764-5.
67. de Alarcón P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. 428 p.
68. Shaz B., Hillyer C., Gil M., editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 3rd ed. Elsevier Science; 2019. 1050 p.
69. MacDonald M.G., Ramasethu J., Rais-Bahrami K., editors. *Atlas of Procedures in Neonatology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 421 p.
70. Gibson B.E.S., Todd A., Roberts I., et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Brit J Haematol*. 2004; 124(4): 433–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04815.x.
71. Tkach E.K., Mackley A., Brooks A., et al. Cryoprecipitate transfusions in the neonatal intensive care unit: A performance improvement study to decrease donor exposure. *Transfusion*. 2018; 58(5): 1206–9. DOI: 10.1111/trf.14555.
72. Adam S., Karger R., Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16: 461–71.
73. Niemi T.T., Suojaranta-Ylinen R.T., Kukkonen S.I., et al. Gelatin and Hydroxyethyl Starch, but Not Albumin, Impair Hemostasis After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2006; 102(4): 998–1006. DOI: 10.1213/01.ane.0000200285.20510.b6.
74. Nuttall G.A., Oliver W.C., Santrach P.J., et al. Efficacy of a Simple Intraoperative Transfusion Algorithm for Nonerythrocyte Component Utilization after Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*. 2001; 94(5): 773–81. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00014.
75. Sniecinski R.M., Levy J.H. Bleeding and management of coagulopathy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142(3): 662–7.

76. Karlsson M., Ternstrom L., Hyllner M., et al. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. 2008; 48(10): 2152–8.
77. Ranucci M., Jeppsson A., Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59(4): 427–33. DOI: 10.1111/aas.12469.
78. Pagano D., Milojevic M., Meesters M.I., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53(1): 79–111. DOI: 10.1093/ejcts/ezx325.
79. Tomita Y., Shimode N., Ide T., et al. Efficacy of cryoprecipitate transfusion for coagulopathy after cardiopulmonary bypass in thoracic aortic surgery. *Masui*. 2011; 60: 830–4.
80. Maeda T., Miyata S., Usui A., et al. Safety of Fibrinogen Concentrate and Cryoprecipitate in Cardiovascular Surgery: Multicenter Database Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33(2): 321–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.06.001.
81. Rahe-Meyer N., Solomon C., Hanke A., et al. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118(1): 40–50. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182715d4d.
82. Rahe-Meyer N., Levy J.H., Mazer C.D., et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (Replace): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth*. 2016; 117(1): 41–51. DOI: 10.1093/bja/aew169.
83. Ranucci M., Baryshnikova E., Crapelli G.B., et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): e002066. DOI: 10.1161/JAHA.115.002066.
84. Bilecen S., de Groot J.A.H., Kalkman C.J., et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery. *JAMA*. 2017; 317(7): 738. DOI: 10.1001/jama.2016.21037.
85. Peng H.T., Nascimento B., Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *BioMed Res Int*. 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/7020539.
86. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21(7): 687–91. DOI: DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833e4228.
87. Redfern R.E., Fleming K., March R.L., et al. Thrombelastography-Directed Transfusion in Cardiac Surgery: Impact on Postoperative Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107(5): 1313–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.018.
88. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion*. 2014; 54(5): 1379–87. DOI: 10.1111/irf.12479.
89. Ranucci M., Pistuddi V., Baryshnikova E., et al. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.005.
90. Ranucci M., Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth*. 2016; 116(5): 618–23. DOI: 10.1093/bja/aev539.
91. Guan X., Gong M., Wang X., et al. Low preoperative fibrinogen level is risk factor for neurological complications in acute aortic dissection. *Medicine*. 2018; 97(21): e10830. DOI: 10.1097/MD.00000000000010830.
76. Karlsson M., Ternstrom L., Hyllner M., et al. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. 2008; 48(10): 2152–8.
77. Ranucci M., Jeppsson A., Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59(4): 427–33. DOI: 10.1111/aas.12469.
78. Pagano D., Milojevic M., Meesters M.I., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53(1): 79–111. DOI: 10.1093/ejcts/ezx325.
79. Tomita Y., Shimode N., Ide T., et al. Efficacy of cryoprecipitate transfusion for coagulopathy after cardiopulmonary bypass in thoracic aortic surgery. *Masui*. 2011; 60: 830–4.
80. Maeda T., Miyata S., Usui A., et al. Safety of Fibrinogen Concentrate and Cryoprecipitate in Cardiovascular Surgery: Multicenter Database Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33(2): 321–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.06.001.
81. Rahe-Meyer N., Solomon C., Hanke A., et al. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118(1): 40–50. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182715d4d.
82. Rahe-Meyer N., Levy J.H., Mazer C.D., et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth*. 2016; 117(1): 41–51. DOI: 10.1093/bja/aew169.
83. Ranucci M., Baryshnikova E., Crapelli G.B., et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): e002066. DOI: 10.1161/JAHA.115.002066.
84. Bilecen S., de Groot J.A.H., Kalkman C.J., et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery. *JAMA*. 2017; 317(7): 738. DOI: 10.1001/jama.2016.21037.
85. Peng H.T., Nascimento B., Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *BioMed Res Int*. 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/7020539.
86. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21(7): 687–91. DOI: DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833e4228.
87. Redfern R.E., Fleming K., March R.L., et al. Thrombelastography-Directed Transfusion in Cardiac Surgery: Impact on Postoperative Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107(5): 1313–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.018.
88. Lee S.H., Lee S.M., Kim C.S., et al. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion*. 2014; 54(5): 1379–87. DOI: 10.1111/irf.12479.
89. Ranucci M., Pistuddi V., Baryshnikova E., et al. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.005.
90. Ranucci M., Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth*. 2016; 116(5): 618–23. DOI: 10.1093/bja/aev539.
91. Guan X., Gong M., Wang X., et al. Low preoperative fibrinogen level is risk factor for neurological complications in acute aortic dissection. *Medicine*. 2018; 97(21): e10830. DOI: 10.1097/MD.00000000000010830.

92. Forkin K.T., Colquhoun D.A., Nemergut E.C., et al. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg.* 2018; 126(1): 46–61. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002394.
93. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. 2014; (1): 162–71.
94. de Maat M.P., Nieuwenhuizen W., Knot E.A., et al. Measuring plasma fibrinogen levels in patients with liver cirrhosis. The occurrence of proteolytic fibrin(ogen) degradation products and their influence on several fibrinogen assays. 1995; 78: 353–362. *Thromb Res.* 1995; 78: 353–62.
95. Lisman T., Ariëns R.A. Alterations in fibrin structure in patients with liver diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42: 389–96.
96. Kirchner C., Dirkmann D., Treckmann J.W., et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion.* 2014; 54(10 Pt 2): 2760–8. DOI: 10.1111/trf.12707.
97. O’Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
98. Chhabra G., Rangarajan K., Subramanian A., et al. Hypofibrinogenemia in isolated traumatic brain injury in Indian patients. *Neurol India.* 2010; 58(5): 756–7. DOI: 10.4103/0028-3886.72175.
99. Sikka M., Sodhi R., Kotru M., et al. Markers of Fibrinolysis in Indian Patients with Isolated Head Trauma. *Asian J Neurosurg.* 2019; 14(1): 118–21. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_278_17.
100. Haas T., Fries D., Velik-Salchner C., et al. Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesthesia and Analgesia.* 2008; 106(3): 725–31. DOI: 10.1213/ane.0b013e318163fb26.
101. Frontera J.A., Lewin III J.J., Rabinstein A.A., et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016; 24(1): 6–46. DOI: 10.1007/s12028-015-0222-x.
102. Weltermann A., Pabinger I., Geissler K., et al. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia* 1998; 12: 1182–86. 1998; 12: 1182–6.
103. Mitrovic M., Suvajdzic N., Bogdanovic A., et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation >6: a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol.* 2013; 30(478): 3–7. DOI: 10.1007/s12032-013-0478-y.
104. Wada K., Takahashi H., Hanano M., et al. Plasma urokinase-type plasminogen activator in patients with leukemias. *Leukemia & lymphoma.* 1994; 15(5–6): 499–502. DOI: 10.3109/10428199409049754.
105. Avvisati G., ten Cate J.W., Sturk A., et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology.* 1988; 70(1): 43–8.
106. Menell J.S., Cesarman G.M., Jacovina A.T., et al. Annexin II and Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 340(13): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJM199904013401303.
107. Lou Y., Suo S., Tong H., et al. Hypofibrinogenemia as a clue in the presumptive diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2016; 50: 11–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.006.
108. Al-Mondhiry H. Hypofibrinogenemia associated with vincristine and prednisone therapy in lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1975; 35(1): 144–7.
109. Raikar S.S., Felker J., Patel K.N., et al. Acquired Hypofibrinogenemia before Asparaginase Exposure during Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(7):e470–2. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001114.
92. Forkin K.T., Colquhoun D.A., Nemergut E.C., et al. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg.* 2018; 126(1): 46–61. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002394.
93. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Hemostasis disorders and their diagnosis in liver pathology. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii.* 2014; (1): 162–71 (In Russian).
94. de Maat M.P., Nieuwenhuizen W., Knot E.A., et al. Measuring plasma fibrinogen levels in patients with liver cirrhosis. The occurrence of proteolytic fibrin(ogen) degradation products and their influence on several fibrinogen assays. 1995; 78: 353–362. *Thromb Res.* 1995; 78: 353–62.
95. Lisman T., Ariëns R.A. Alterations in fibrin structure in patients with liver diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42: 389–96.
96. Kirchner C., Dirkmann D., Treckmann J.W., et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion.* 2014; 54(10 Pt 2): 2760–8. DOI: 10.1111/trf.12707.
97. O’Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
98. Chhabra G., Rangarajan K., Subramanian A., et al. Hypofibrinogenemia in isolated traumatic brain injury in Indian patients. *Neurol India.* 2010; 58(5): 756–7. DOI: 10.4103/0028-3886.72175.
99. Sikka M., Sodhi R., Kotru M., et al. Markers of Fibrinolysis in Indian Patients with Isolated Head Trauma. *Asian J Neurosurg.* 2019; 14(1): 118–21. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_278_17.
100. Haas T., Fries D., Velik-Salchner C., et al. Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesthesia and Analgesia.* 2008; 106(3): 725–31. DOI: 10.1213/ane.0b013e318163fb26.
101. Frontera J.A., Lewin III J.J., Rabinstein A.A., et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016; 24(1): 6–46. DOI: 10.1007/s12028-015-0222-x.
102. Weltermann A., Pabinger I., Geissler K., et al. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia* 1998; 12: 1182–86. 1998; 12: 1182–6.
103. Mitrovic M., Suvajdzic N., Bogdanovic A., et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation >6: a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol.* 2013; 30(478): 3–7. DOI: 10.1007/s12032-013-0478-y.
104. Wada K., Takahashi H., Hanano M., et al. Plasma urokinase-type plasminogen activator in patients with leukemias. *Leukemia & lymphoma.* 1994; 15(5–6): 499–502. DOI: 10.3109/10428199409049754.
105. Avvisati G., ten Cate J.W., Sturk A., et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology.* 1988; 70(1): 43–8.
106. Menell J.S., Cesarman G.M., Jacovina A.T., et al. Annexin II and Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 340(13): 994–1004. DOI: 10.1056/NEJM199904013401303.
107. Lou Y., Suo S., Tong H., et al. Hypofibrinogenemia as a clue in the presumptive diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2016; 50: 11–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.006.
108. Al-Mondhiry H. Hypofibrinogenemia associated with vincristine and prednisone therapy in lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1975; 35(1): 144–7.
109. Raikar S.S., Felker J., Patel K.N., et al. Acquired Hypofibrinogenemia before Asparaginase Exposure during Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(7):e470–2. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001114.

110. Sarris A., Cortes J., Kantarjian H., et al. Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma*. 1996; 21(1–2): 85–92.
111. Larson R.A., Fretzin M., Dodge R.K., et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(5): 660–5.
112. Hunault-Berger M., Chevallier P., Delain M., et al. Changes in anti-thrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: The CAPELAL study. *Haematologica*. 2008; 93(10): 1488–94. DOI: 10.3324/haematol.12948.
113. Merlen C., Bonnefoy A., Wagner E., et al. L-Asparaginase Lowers Plasma Anti-thrombin and Mannan-Binding-Lectin Levels: Impact on Thrombotic and Infectious Events in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1381–1387. 2015; 62(8): 1381–7. DOI: 10.1002/pbc.25515.
114. Priest J.R., Ramsay N.K., Steinherz P.G., et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J pediatr*. 1982; 100(6): 984–9.
115. Caruso V., Iacoviello L., Castelnuovo A. Di, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studie. *Blood*. 2006; 108(7): 2216–22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511.
116. Sarris A.H., Kempin S., Berman E., et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1992; 79(5): 1305–10.
117. NCCN. Acute Myeloid Leukemia (NCCN Guidelines).Version 1.2018. Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology. 2018.
118. Wassenaar T., Black J., Kahl B., et al. Acute promyelocytic leukaemia and acquired α -2-plasmin inhibitor deficiency: a retrospective look at the use of epsilon-aminocaproic acid (Amicar) in 30 patients. *Hematol Oncol*. 2008; 26(4): 241–6. DOI: 10.1002/hon.867.
119. Levi M., Toh C.H., Thachil J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
120. O’Shaughnessy D., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Hematol*. 2004; 126(1): 11–28. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x.
121. Rourke C., Curry N., Khan S., et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1342–51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
122. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006; 60(6 Suppl.): S51–8. DOI: 10.1097/01.ta.0000199432.88847.0c.
123. Chow J.H., Richards J.E., Morrison J.J., et al. Viscoelastic Signals for Optimal Resuscitation in Trauma. *Anesth Analg*. 2019; 129(6): 1482–91. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004315.
124. Curry N., Rourke C., Davenport R., et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: A randomised controlled feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115(1): 76–83. DOI: 10.1093/bja/aev134.
125. Stinger H.K., Spinella P.C., Perkins J.G., et al. The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving Massive Transfusions at an Army Combat Support Hospital. *J Trauma*. 2008; 64(February Supplement): S79–85. DOI: 10.1097/ta.0b013e318160a57b.
110. Sarris A., Cortes J., Kantarjian H., et al. Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma*. 1996; 21(1–2): 85–92.
111. Larson R.A., Fretzin M., Dodge R.K., et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998; 12(5): 660–5.
112. Hunault-Berger M., Chevallier P., Delain M., et al. Changes in anti-thrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: The CAPELAL study. *Haematologica*. 2008; 93(10): 1488–94. DOI: 10.3324/haematol.12948.
113. Merlen C., Bonnefoy A., Wagner E., et al. L-Asparaginase Lowers Plasma Anti-thrombin and Mannan-Binding-Lectin Levels: Impact on Thrombotic and Infectious Events in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1381–1387. 2015; 62(8): 1381–7. DOI: 10.1002/pbc.25515.
114. Priest J.R., Ramsay N.K., Steinherz P.G., et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J pediatr*. 1982; 100(6):984–9.
115. Caruso V., Iacoviello L., Castelnuovo A. Di, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studie. *Blood*. 2006; 108(7): 2216–22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511.
116. Sarris A.H., Kempin S., Berman E., et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1992; 79(5): 1305–10.
117. NCCN. Acute Myeloid Leukemia (NCCN Guidelines).Version 1.2018. Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology. 2018.
118. Wassenaar T., Black J., Kahl B., et al. Acute promyelocytic leukaemia and acquired α -2-plasmin inhibitor deficiency: a retrospective look at the use of epsilon-aminocaproic acid (Amicar) in 30 patients. *Hematol Oncol*. 2008; 26(4): 241–6. DOI: 10.1002/hon.867.
119. Levi M., Toh C.H., Thachil J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
120. O’Shaughnessy D., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Hematol*. 2004; 126(1): 11–28. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x.
121. Rourke C., Curry N., Khan S., et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1342–51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
122. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006; 60(6 Suppl.): S51–8. DOI: 10.1097/01.ta.0000199432.88847.0c.
123. Chow J.H., Richards J.E., Morrison J.J., et al. Viscoelastic Signals for Optimal Resuscitation in Trauma. *Anesth Analg*. 2019; 129(6): 1482–91. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004315.
124. Curry N., Rourke C., Davenport R., et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: A randomised controlled feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115(1): 76–83. DOI: 10.1093/bja/aev134.
125. Stinger H.K., Spinella P.C., Perkins J.G., et al. The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving Massive Transfusions at an Army Combat Support Hospital. *J Trauma*. 2008; 64(February Supplement): S79–85. DOI: 10.1097/ta.0b013e318160a57b.

126. Holcomb J.B., Fox E.E., Zhang X., et al. Cryoprecipitate Use in the Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion study (PROMMTT). *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013; 75(1 Suppl 1):S31–9. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828fa3ed.
127. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., et al. Management of bleeding following major trauma: A European guideline. *Critical Care*. 2007; 11. DOI: 10.1186/cc5686.
128. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care*. 2010; 14(2): R52. DOI: 10.1186/cc8943.
129. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Critical Care*. 2013; 17(2):R76. DOI: 10.1186/cc12685.
130. Jensen N.H.L., Stensballe J., Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60(8): 1033–42. DOI: 10.1111/aas.12734.
131. Carling M.S., Zarhoud J., Jeppsson A., et al. Preoperative plasma fibrinogen concentration, factor XIII activity, perioperative bleeding, and transfusions in elective orthopaedic surgery: A prospective observational study. *Thrombosis Research*. 2016; 139: 142–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.01.001.
132. Carling M.S., Jeppsson A., Wessberg P., et al. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. *Spine*. 2011; 36(7): 549–55. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d952dc.
133. Lieberman L., Pendergrast J., Lin Y., et al. Utilization of frozen plasma, cryoprecipitate, and recombinant factor VIIa for children with hemostatic impairments: An audit of transfusion appropriateness. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; e26933: 1–8. DOI: 10.1002/pbc.26933.
126. Holcomb J.B., Fox E.E., Zhang X., et al. Cryoprecipitate Use in the Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion study (PROMMTT). *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013; 75(1 Suppl 1):S31–9. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828fa3ed.
127. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., et al. Management of bleeding following major trauma: A European guideline. *Critical Care*. 2007; 11. DOI: 10.1186/cc5686.
128. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care*. 2010; 14(2): R52. DOI: 10.1186/cc8943.
129. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Critical Care*. 2013; 17(2):R76. DOI: 10.1186/cc12685.
130. Jensen N.H.L., Stensballe J., Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60(8): 1033–42. DOI: 10.1111/aas.12734.
131. Carling M.S., Zarhoud J., Jeppsson A., et al. Preoperative plasma fibrinogen concentration, factor XIII activity, perioperative bleeding, and transfusions in elective orthopaedic surgery: A prospective observational study. *Thrombosis Research*. 2016; 139: 142–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.01.001.
132. Carling M.S., Jeppsson A., Wessberg P., et al. Preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with perioperative bleeding and transfusion requirements in scoliosis surgery. *Spine*. 2011; 36(7): 549–55. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d952dc.
133. Lieberman L., Pendergrast J., Lin Y., et al. Utilization of frozen plasma, cryoprecipitate, and recombinant factor VIIa for children with hemostatic impairments: An audit of transfusion appropriateness. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; e26933: 1–8. DOI: 10.1002/pbc.26933.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач-анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Гапонова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по трансфузиологии, заведующий отделом трансфузиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Жибурт Евгений Борисович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови, профессор, врач-трансфузиолог, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ezhiburt@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Intensive care, National Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Tatiana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Transfusiology, Head of the Department of Blood cell Processing and Cryopreservation, National Research Center for Hematology; Chief External Specialist in Transfusiology, Ministry of Health of the Russian Federation e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Eugene B. Zhiburt, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, Pirogov National Medical and Surgical Center, e-mail: ezhiburt@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7943-6266>

Балашова Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, педиатр отделения реанимации и интенсивной терапии имени профессора А.Г. Антонова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katbal99@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Берковский Арон Леонидович, кандидат биологических наук, консультант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: aron_56@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

Быстрых Оксана Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансфузионной иммунологии и заготовки компонентов крови, врач трансфузиолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: o_bystrykh@oparina4.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7472-4683>

Купряшов Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением переливания крови, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kupriashov2007@rambler.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Оловникова Наталья Ивановна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, биолог-биохимик, лаборатория физиологии кровотока, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: olovnikova@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0876-5414>

Ошоров Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: agvan2@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3674-252X>

Рыбка Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, врач — анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rybkamikh@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2663-2236>

Ekaterina N. Balashova, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Neonatologist, Neonatal Intensive Care Unit, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov
e-mail: katbal99@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Aron L. Berkovskiy, Cand. Sci. (Biol.), Consultant, National Research Center for Hematology,
e-mail: aron_56@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

Oxana A. Bystrykh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusion Immunology and Blood Component Production, Transfusiologist, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov
e-mail: katbal99@gmail.com;
e-mail: o_bystrykh@oparina4.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7472-4683>

Alexey A. Kupryashov, Dr. Sci. (Med.), Head of Blood Transfusion Department, Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail: kupriashov2007@rambler.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Natalia I. Olovnikova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory for Blood Formation Physiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: olovnikova@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0876-5414>

Andrey V. Oshorov, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Intensive Care Department, Burdenko Neurosurgery Institute,
e-mail: agvan2@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3674-252X>

Mikhail M. Rybka, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Anesthesiologist-Resuscitator, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail: rybkamikh@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2663-2236>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.troitskaya@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Буланов Андрей Юльевич, доктор медицинских наук, руководитель консультативной трансфузиологической бригады, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»,
e-mail: buldoc68@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6999-814>

Журавель Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины, заведующий научным отделом анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
e-mail: zhsergey5@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9992-9260>

Лубнин Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог, профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lubnin@nsi.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2595-5877>

Мазурок Вадим Альбертович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vmazurok@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3917-0771>

Недомолкин Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
e-mail: sergio.ned@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7251-8309>

Певцов Дмитрий Эдуардович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения переливания крови ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitriipevtcov@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9240-2768>

Рогачевский Олег Владимирович, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: orogachevskiy@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: v.troitskaya@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Andrey Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Advisory Blood Transfusion Team, Moscow City Municipal Hospital 52,
e-mail: buldoc68@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6999-814>

Sergey V. Zhuravel, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,
e-mail: zhsergey5@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9992-9260>

Andrei Yu. Lubnin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, Professor, Burdenko Neurosurgery Institute,
e-mail: lubnin@nsi.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2595-5877>

Vadim A. Mazurok, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Almazov National Medical Research Centre,
e-mail: vmazurok@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3917-0771>

Sergei V. Nedomolkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, S.M. Kirov Military Medical Academy,
e-mail: sergio.ned@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7251-8309>

Dmitrii E. Pevtcov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: dmitriipevtcov@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9240-2768>

Oleg V. Rogachevskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Extracorporeal Treatment Methods and Dethoxication, V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
e-mail: orogachevskiy@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9847-5765>

Салимов Эмин Львович, доктор медицинских наук, заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, врач-трансфузиолог, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dc13@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3329-5434>

Трахтман Павел Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, врач-трансфузиолог, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: trakhtman@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель центра абдоминальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: chzhao@ixv.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Шерстнев Филипп Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
e-mail: sherstnyov_phil@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-8522>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.12.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Emin L. Salimov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Blood and Its Component Production, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
e-mail: dc13@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3329-5434>

Pavel E. Trakhtman, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Blood Transfusion, Production and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: trakhtman@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Alexey V. Chzhao, Dr. Sci. (Med.), Head of the Abdominal Surgery Center, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery,
e-mail: chzhao@ixv.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Filipp S. Sherstnev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
e-mail: sherstnyov_phil@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-8522>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Corresponding author**

Received 17 Dec 2019

Accepted 25 Dec 2019