

- of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition*. 2010; 26: 474—81.
6. Vanek V.W., Seidner D.L., Allen P., Bistran B., Collier S., Gura K. et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27: 150—92.
 7. Weiss G., Meyer F., Matthies B., Pross M., Koenig W., Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br. J. Nutr.* 2002; 87 (Suppl. 1): S89—94.
 8. Heidt M.C., Vician M., Stracke S.K., Stadlbauer T., Grebe M.T., Boening A et al. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57: 276—80.
 9. Heller A.R., Rossel T., Gottschlich B., Tiebel O., Menschikowski M., Litz R.J. et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2004; 111 (4): 611—6.
 10. Wang X., Li W., Li N., Li J. {omega}-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: A randomized and controlled study. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2008; 32 (3): 236—41.
 11. Barbosa V.M., Miles E.A., Calhau C., Lafuente E., Calder P.C. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Crit. Care.* 2010; 14: R5.
 12. Berger M.M., Tappy L., Revelly J.P., Koletzko B.V., Gepert J., Corpataux J.M. et al. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62 (9): 1116—22.
 13. Wachtler P., Konig W., Senkal M., Kemen M., Köller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J. Trauma.* 1997; 42 (2): 191—8.
 14. Wichmann M.W., Thul P., Czarnetzki H.D., Morlion B.J., Kemen M., Jauch K.W. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 700—6.
 15. Friesecke S., Lotze C., Kohler J., Heinrich A., Felix S.B., Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1411—20.
 16. Han Y.Y., Lai S.L., Ko W.J., Chou C.H., Lai H.S. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27: 91—8.
 17. Umpierrez G.E., Spiegelman R., Zhao V., Smiley D.D., Pinzon I., Griffith D.P. et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. *Crit. Care Med.* 2012.
 18. Wang X., Pan L., Li W., Li N., Li J. ClinOleic decreasing lipid peroxidation and inflammation in critical ill patients. *Parenter. Enter. Nutr.* 2010; 17: 323—6.
 19. Huschak G., Zur N.K., Hoell T., Riemann D., Mast H., Stuttmann R. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1202—8.
 20. Garcia-de-Lorenzo A., Denia R., Atlan P., Martinez-Ratero S., Le Brun A., Evard D. et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br. J. Nutr.* 2005; 94: 221—30.
 21. Grimm H., Tibell A., Norrlind B., Blecher C., Wilker S., Schwemmle K. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1994; 18 (5): 417—21.
 22. Waitzberg D.L., Torrinhas R.S. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *Nutr. Clin. Pract.* 2009; 24: 487—99.
 23. De Nardi L., Bellinati-Pires R., Torrinhas R.S., Bacchi C.E., Arias V., Waitzberg D.L. Effect of fish oil containing parenteral lipid emulsions on neutrophil chemotaxis and resident-macrophages' phagocytosis in rats. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (2): 283—8.
 24. Torrinhas R.S., Manzoni Jacintho T., Goto H., Gidlund M., Sales M.M., Oliveira P.A. et al. Cell activation state influences the modulation of HLA-DR surface expression on human monocytes/macrophages by parenteral fish oil lipid emulsion. *Nutr. Hosp.* 2010; 25: 462—7.
 25. Calder P.C., Jensen G.L., Koletzko B.V., Singer P., Wanten G.J. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 735—49.

Received 21.01.14

Поступила 21.01.14

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.273.5.03:616.153.962.4.04

Галстян Г.М., Берковский А.Л., Журавлев В.В., Полохов Д.М., Савченко В.Г.

НУЖНЫ ЛИ В РОССИИ ПРЕПАРАТЫ ФИБРИНОГЕНА?

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, Москва

Цель работы — проанализировать эффективность коррекции гипофибриногенемии. В Гематологическом центре ежегодно гипофибриногенемия, требующая коррекции, возникла у 3% больных гемобластомами. Для коррекции гипофибриногенемии ежегодно тратится в среднем 1000 доз криопреципитата (по 21—23 дозы криопреципитата на больного). В каждой дозе криопреципитата содержание фибриногена колебалось от 108 до 711 мг (медиана 276 мг), объем одной дозы криопреципитата колебался от 8 до 90 мл (медиана 24 мл). У всех больных, которым потребовалось переливание криопреципитата, выявлялась гипофибриногенемия (медиана 1 г/л, колебания от 0,5 до 2 г/л). После переливания криопреципитата отмечен прирост на 0,7±0,2 г/л концентрации фибриногена в плазме. Проанализирован мировой опыт применения препаратов и компонентов крови, содержащих фибриноген. Свежесамороженная плазма не может являться препаратом выбора для коррекции гипофибриногенемии. Концентрат фибриногена, приготовленный из плазмы, столь же эффективен как и криопреципитат как при врожденном, так и приобретенном дефиците фибриногена. Отмечается низкая частота побочных эффектов при использовании концентрата фибриногена. Проводятся клинические исследования по применению препарата рекомбинантного фибриногена. Обсуждаются возможные пути внедрения препаратов фибриногена в России.

Ключевые слова: гипофибриногенемия; концентрат фибриногена; рекомбинантный фибриноген; криопреципитат; свежезамороженная плазма.

WHETHER FIBRINOGEN CONCENTRATES ARE NECESSARY IN RUSSIA?

Galstyan G.M., Berkovskiy A.L., Zhuravlev V.V., Polochov D.M., Savchenko V.G.

Scientific Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

Purpose of the study: To analyze an efficiency of hypofibrinogenemia treatment. In the Scientific Center for Hematology (Moscow) significant hypofibrinogenemia occurs in 3% of patients with hemoblastosis. 1000 doses of cryoprecipitate are used for a hypofibrinogenemia treatment every year (21-23 doses for each patient). Containing of fibrinogen in a one cryoprecipitate dose is from 108 mug to 711 mug (M=276 mug). Volume of one dose is from 8 to 90 ml (M=24 ml). Hypofibrinogenemia occurred in all patients required a cryoprecipitate transfusion (M=1 g L⁻¹, min 0.5 g L⁻¹, max 2 g L⁻¹). We fixed an increasing of fibrinogen level in plasma by 0.7 ± 0.2 g L⁻¹ after the cryoprecipitate transfusion. We analyzed a world experience of the use of fibrinogen containing blood components. Conclusions: Fresh frozen plasma transfusion cannot be a choice method of treatment for hypofibrinogenemia. Fibrinogen's concentrate has the same effectiveness as a cryoprecipitate both for congenital and acquired deficit of fibrinogen. The frequency of complications due to fibrinogen's concentrate is low. Currently clinical studies of recombinant fibrinogen are conducted. Ways of implementation of fibrinogen preparations in Russia are discussed.

Key words: hypofibrinogenemia, fibrinogen's concentrate, recombinant fibrinogen, cryoprecipitate, fresh frozen plasma

Введение. Идея написания этой статьи родилась в 2012 г. после конгресса Всемирной федерации гемофилии, на котором Р. de Moerloose из Швейцарии представил доклад о лечении больных с врожденным дефицитом фибриногена. Автор сравнил судьбу двух девочек с подобной патологией, одна из которых родилась в Швейцарии, а другая — в Камеруне. Камерун по территории превосходит Швейцарию почти в 10 раз (475 442 км² против 41 285 км²), по населению — почти в 2,5 раза (19 100 тыс. против 7 952 тыс.), при этом он значительно уступает европейской стране по ВВП на душу населения (1230 долларов против 43 369 долларов) и по средней продолжительности жизни (51 год против 81 года). Какова будет судьба Марии из Камеруна? Чтобы выжить, она должна будет доехать до столицы Камеруна Яунде, и там будет получать лечение плазмой и криопреципитатом. Скорее всего заразится вирусным гепатитом, а терапия геморрагического синдрома не всегда будет эффективной, будет ощущаться нехватка плазмы, криопреципитата. В отличие от нее Мария из Швейцарии будет уже дома получать препараты фибриногена, что позволит купировать у нее геморрагический синдром, вести обычный образ жизни.

У нас возник вопрос, а как бы сложилась судьба девочки с дефицитом фибриногена, родившейся в России? Страны, превосходящей по площади Камерун в 4 раза, а Швейцарию — в 40 раз. Страны с ВВП на душу населения 24 631 доллар и средней продолжительностью жизни 69 лет? В стране, где на сегодняшний день нет препаратов фибриногена, а средством коррекции гипофибриногенемии остаются, как и в Камеруне, свежезамороженная плазма (СЗП) и криопреципитат. Более того, на отечественных станциях переливания крови криопреципитат многие годы изготавливался прежде всего для лечения больных гемофилией. Однако с появлением государственной "Программы 7 нозологий", когда все больные гемофилией стали адекватно обеспечиваться высококачественными препаратами факторов свертывания крови (фактор VIII, рекомбинантный активированный фактор VII), многие станции переливания крови (областные, городские) прекратили производство криопреципитата. В результате во многих стационарах России единственным средством коррекции нередко является СЗП.

Цель нашей работы — проанализировать эффективность коррекции гипофибриногенемии на собственном опыте и сравнить его с мировым опытом.

Информация для контакта (Correspondence).

Галстян Геннадий Мартинович (Galstyan G.M.); e-mail: ggalst@rambler.ru

Материал и методы. Ретроспективным анализом в 2011—2012 гг. в ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ) исследовали случаи коррекции гипофибриногенемии у больных гемобластомами.

Концентрацию фибриногена в плазме крови определяли по методу Клаусса. Исследование выполнялось на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 фирмы "Sysmex Corporation" (Япония) с использованием реагента Dade[®] Thrombin Reagent фирмы "Siemence" (Германия). Оценивали концентрацию фибриногена плазмы до и после переливания криопреципитата. Тем же методом исследовали содержание фибриногена в дозах криопреципитата, изготовленных на станции переливания крови ФГБУ ГНЦ МЗ РФ.

До и после переливания криопреципитата у больных с гипофибриногенемией выполняли тромбозластографию (ТЭГ), параметры ТЭГ измеряли согласно стандартной методике на тромбозластографе TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США). Рекальцификацию пробы 340 мкл цитратной крови осуществляли добавлением в ячейку 20 мкл раствора 0,2 М хлорида кальция. Исследовали изменения максимальной амплитуды (МА) до и после трансфузии криопреципитата.

Полученные числовые значения обработаны с помощью программы "Биостат".

Результаты исследования и их обсуждение. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ ежегодно гипофибриногенемия, требующая коррекции, возникала у 3% больных гемобластомами (преимущественно у больных острым лимфобластным лейкозом, неходжкинскими лимфомами, острым промиелоцитарным лейкозом) на 3 тыс. госпитализаций. Для коррекции гипофибриногенемии ежегодно тратится в среднем 1000 доз криопреципитата (по 21—23 дозы криопреципитата на больного) (рис. 1).

В каждой дозе криопреципитата содержание фибриногена колебалось от 108 до 711 мг (медиана 276 мг), объем одной дозы криопреципитата колебался от 8 до 90 мл (медиана 24 мл) (см. рис. 1).

У всех больных, которым потребовалось переливание криопреципитата, выявлялась гипофибриногенемия (медиана 1 г/л, колебания от 0,5 до 2 г/л).

После переливания криопреципитата отмечался прирост концентрации фибриногена в плазме на $0,7 \pm 0,2$ г/л. Не выявлено корреляции между увеличением концентрации фибриногена плазмы и количеством перелитых доз криопреципитата, количеством перелитых доз криопреципитата и изменением МА на ТЭГ (рис. 2).

Фибриноген — глобулин с молекулярной массой 350 000 Д, растворимый плазменный гликопротеин, который содержит две идентичные субъединицы, каждая из которых состоит из 3 пар полипептидных цепочек (А α , В β и γ). Пространственная структура молекулы фибриногена состоит из центрального Е-домена и двух периферических

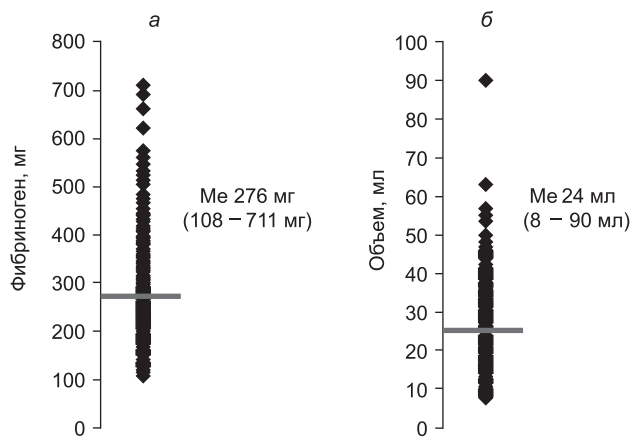


Рис. 1. Характеристики криопреципитата, изготовленного в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ.

a — содержание фибриногена; *b* — объем одной дозы криопреципитата.

D-доменов [1]. Глобулярные структуры формируют α - и β -цепи — фибринопептиды А и В, которые закрывают комплементарные участки в фибриногене и не позволяют этой молекуле полимеризоваться [1]. Фибриноген синтезируется в гепатоцитах, его нормальная плазменная концентрация 2—4 г/л; период полужизни 4 сут. Основная функция фибриногена — участие в свертывании крови. Помимо функции свертывания фибриноген относится к белкам острой фазы. Фибриноген участвует в агрегации тромбоцитов, образуя мостики с гликопротеином рецепторов Пв/Ша.

Фибриноген превращается в фибрин под действием тромбина. Тромбин оказывает на фибриноген протеолитическое действие, переводя его в фибрин. При этом происходят лишь небольшие изменения в структуре фибриногена. Тромбин отщепляет один или более фибринопептидов, составляющих лишь 3% от белковой массы фибриногена. Расщепление фибриногена тромбином приводит к высвобождению фибринопептидов А и В. Затем происходит спонтанная полимеризация образовавшихся фибрин-мономеров в сгустки, которые стабилизируются свертывающим фактором XIIIa в прочный фибрин-полимер.

Дефицит фибриногена в плазме крови приводит к удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени. Однако АЧТВ и тромбиновое время недостаточно чувствительны и специфичны для выявления дефицита фибриногена. Их патологическое удлинение возникает лишь при уровне фибриногена в плазме ниже 1 г/л, именно поэтому оценивают концентрацию фибриногена [2]. Используется более 60 различных методов измерения содержания фибриногена [3]. Их можно разделить на количественные и функциональные. К функциональному тесту относится и наиболее распространенный сегодня метод определения содержания фибриногена по Клауссу, который основан на определении времени образования сгустка при добавлении тромбина с высокой активностью к разбавленной в 10—20 раз плазме. В этих условиях критической для свертывания становится только концентрация фибриногена, а логарифм времени образования сгустка связан обратно пропорциональной зависимостью с логарифмом концентрации функционального фибриногена [1]. В турбидиметрическом методе проводится определение фибриногена по изменению мутности плазмы. Скорость нарастания мутности (первая производная измерения мутности) при выпадении фибрина пропорциональна концентрации фибриногена в плазме. Фактически применяется турбидиметрический метод определения протромбинового времени и в этом же тесте определяется концентрация фибриногена [1]. Количественные методы определяют

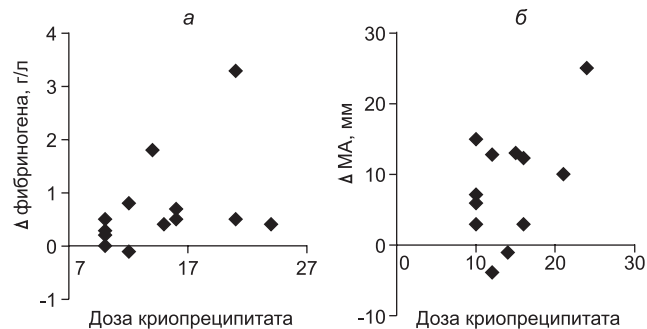


Рис. 2. Изменения плазменной концентрации фибриногена (*a*) и МА (по ТЭГ) (*b*) после переливания криопреципитата у больных с гипофибриногенемией.

уровень антигена как нормального, так и дисфункционального фибриногена. Они могут быть основаны на турбидиметрическом или нефелометрическом способах регистрации, иммуноферментном анализе. Функциональную оценку полимеризации фибрина можно дать также с помощью ТЭГ или тромбоэластометрии (ROTEM) [2, 3]. В обоих этих методах максимальная амплитуда кривой, отражающая эластичность, прочность образовавшегося сгустка (Maximum Amplitude (MA) в ТЭГ или Maximum Clot Firmness (MCF) в ROTEM), определяется функциями тромбоцитов и фибриногена. Подавление функции тромбоцитов с помощью цитохалазина D, являющегося ингибитором реорганизации цитоскелета (в тесте FIBTEM на аппарате ROTEM) или антагониста рецепторов GPIIb/IIIa абциксимаба (ReoPro®) (в тесте "Функциональный фибриноген" на ТЭГ), позволяет вычлнить из максимальной амплитуды "вклад" тромбоцитов и оценить величину функционального фибриногена [4—7]. Концентрация фибриногена в плазме, как правило, сильно коррелирует ($r = 0,9$) с уровнем функционального фибриногена [6—9]. В тесте FIBTEM показатель MCF, равный 7 мм, ассоциируется с уровнем фибриногена 2 г/л, а MCF, равный 6 мм, — с уровнем фибриногена 0,9 г/л [9]. В то же время в некоторых случаях результаты измерения плазменной концентрации фибриногена и функционального фибриногена могут различаться [7, 8]. При сопоставлении уровня фибриногена по методу Клаусса с данными теста FIBTEM (ROTEM) у 36 больных, подвергнутых хирургическому вмешательству, несмотря на корреляцию между двумя методами, при измерении фибриногена по методу Клаусса ни в одном случае не было показаний к коррекции гипофибриногенемии, т.е. уровень фибриногена у всех больных превышал 1 г/л, в то время как по данным ROTEM 44% больных нуждались в коррекции гипофибриногенемии [8]. Авторы [8] дают несколько объяснений этому феномену. Во-первых, образование сгустка нарушается раньше, чем происходит выраженное снижение плазменной концентрации фибриногена. Во-вторых, плазменная концентрация фибриногена, равная 1 г/л, принятая в этой работе за показание для коррекции гипофибриногенемии, возможно, является завышенной. Наконец, на количественное определение фибриногена могут влиять переливаемые во время операции растворы. При переливании коллоидных растворов нарушается процесс полимеризации фибрина, в результате чего уровень фибриногена в плазме, определенный по Клауссу, может оказаться завышенным [10, 11]. При разбавлении гидроксипропилацетата образцов плазмы, полученных от здоровых волонтеров, показано, что дилуция плазмы на 30% приводит к завышению уровня фибриногена, определяемого фиброоптическим методом, на 50%, а при дилуции на 50% это завышение достигает уже 100% [10]. Это означает, что при разбавлении плазмы гидроксипропилацетата

лом при действительной концентрации фибриногена 1 г/л по методу Клаусса будет определяться концентрация 2 г/л [10]. На ошибочное определение концентрации фибриногена большее влияние оказывает концентрация раствора гидроксиптилкрахмала, чем размер его молекул [11]. Метод определения фибриногена по Клауссу чувствителен также к гипо-, дис- и гиперфибриногенемии, продуктам деградации фибрина, которые влияют на процесс полимеризации фибрин-мономеров и могут быть причиной ложных низких результатов [1].

Содержания фибриногена в плазме крови может претерпевать качественные и количественные изменения. Качественные изменения фибриногена происходят при дисфибриногенемии, при которой изменена структура фибриногена, однако содержание самого белка в крови (антигена) нормально или снижено непропорционально функции. Дисфибриногенемии могут проявляться кровотечениями, тромбозами или не иметь никаких проявлений. Клинические проявления геморрагических дисфибриногенемий сходны с проявлениями гипофибриногенемии [1].

Наиболее выраженное количественное снижение уровня фибриногена происходит при афибриногенемии. Афибриногенемия — аутосомно-рецессивное заболевание, которое проявляется частыми клинически значимыми кровотечениями, в том числе кровотечениями из пуповинного остатка, гемартрозами, кровоизлияниями в мозг, формированием гематом мягких тканей, выраженным кожным геморрагическим синдромом, кровотечениями из слизистых [1]. Частота ее составляет 1 на 1 000 000 населения [12].

Значительно чаще встречается приобретенная гипофибриногенемия. К ней могут приводить различные причины: потеря фибриногена при кровопотере, нарушение синтеза при патологии печени, потребление при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, дилуция при проведении инфузионной терапии, гиперфибринолиз. К таким причинам могут привести акушерские кровотечения, острый лейкоз (особенно острый промиелоцитарный лейкоз), цирроз печени, интоксикации, оперативные вмешательства, трансфузионные ошибки, гемолиз, инфекция и сепсис, опухоли, особенно опухоли поджелудочной железы, матки, простаты, шок, массивная травма.

Травматическую коагулопатию нередко выделяют в качестве отдельной причины гипофибриногенемии [13]. При травме, во-первых, сама по себе кровопотеря приводит к потере факторов свертывания и среди них прежде всего фибриногена [14]. Фибриноген плазмы — первый из факторов свертывания, уменьшение содержания в плазме которого достигает при кровопотере критического уровня [15]. Второй причиной снижения уровня фибриногена в плазме при травме является дилуционная коагулопатия [14]. Желатины, гидроксиптилкрахмалы, используемые для восполнения ОЦК при травме, не только вызывают гемодилуцию, но и нарушают полимеризацию фибрина [14, 16]. Гиперфибринолиз является следующей причиной гипофибриногенемии при травме. Этот феномен выявляется у 2—7% больных с травмой [17]. Есть несколько гипотез, объясняющих развитие гиперфибринолиза при травме: шок и гипоперфузия вызывают высвобождение значительного количества тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток, кроме того, гипоперфузия приводит к повышенной экспрессии тромбомодулина на поверхности эндотелия, что в свою очередь активирует протеин С, который ведет к потреблению и истощению ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), являющегося антагонистом тканевого активатора плазминогена. В результате резко усиливается фибринолиз [18, 19]. Лабораторно гиперфибринолиз не выявляется с помощью коагулологических тестов и подтверждается с по-

мощью ТЭГ или ROTEM [17]. На развитие гипофибриногенемии при травматической коагулопатии оказывают влияние такие факторы, как гипотермия, ацидоз, нарушение синтеза и повышенный распад фибриногена.

Известна связь между гипотермией и смертностью среди больных с травмой: чем тяжелее состояние больных по шкале тяжести травм (ISS — Injury Severity Score), тем выше смертность среди них [3]. Показано [20], что среди больных с травмой по шкале ISS более 25 баллов смертность увеличивается с 10 до 100%, если температура тела снижается с 35° до менее 32°С. В экспериментах на животных [14, 21] гипотермия 32°С уменьшала синтез фибриногена, не влияя на его распад, приводя тем самым к гипофибриногенемии.

Ацидоз, развивающийся вследствие травмы, кровопотери и шока, является важным предиктором коагулопатии. У больных с травмой выявлена линейная корреляция между уровнем гемоглобина крови и плазменной концентрацией фибриногена, между избытком буферных оснований (BE — base excess) и плазменной концентрацией фибриногена [3]. В экспериментах на морских свинках ацидоз (рН 7,1), вызванный инфузией 0,2 N HCl в растворе лактата Рингера, повышал в 1,8 раза распад фибриногена, не влияя на его синтез [14, 21].

Как часто в популяции встречается приобретенная гипофибриногенемия? Ответ на этот вопрос получить непросто, поскольку в разных клинических ситуациях она может широко варьировать. По данным ирландских исследователей [22], за 2,5 года массивные (более 2,5 л) акушерские кровотечения отмечены при 77 (0,3%) из 21 614 родов, из них в половине случаев (34 родов, или 0,15%) кровотечение возникло на фоне гипофибриногенемии менее 2 г/л. В одноцентровом исследовании [23], проведенном в Голландии, при 1705 кардиохирургических операциях (аортокоронарное шунтирование, операции на аорте) потребность в введении препаратов фибриногена возникла у 264 больных, т. е. в 25% случаев. Более того, у больных, которым планировалось аортокоронарное шунтирование, колебания концентрации фибриногена плазмы даже в пределах нормальных величин являлись основными предикторами постоперационного кровотечения и потребности в трансфузиях: у женщин с уровнем фибриногена 3 г/л до операции риск кровотечения и потребность в трансфузиях (58% случаев против 6%) выше, чем у мужчин с уровнем фибриногена плазмы 5 г/л [24].

В педиатрической хирургии у 50 детей, у которых до операции не выявлено нарушений гемостаза, после выполнения крупных оперативных вмешательств (нейрохирургические операции, операции на тазобедренном суставе, удаление опухолей) снижение концентрации фибриногена плазмы по Клауссу ниже 1,8 г/л отмечено в 54% случаев, а ниже 1 г/л — в 11% случаев, по тесту FIBTEM гипофибриногенемия выявлена в 37% [7]. Среди больных с черепно-мозговой травмой гипофибриногенемия менее 2 г/л встречается в 7% случаев [25]. При операциях по поводу краниосиностоза у 9 детей, сопровождавшихся кровопотерей 80% ОЦК, нарушенная полимеризация фибрина на фоне заместительной терапии коллоидами по данным ROTEM выявлена у всех пациентов, одновременно отмечалось снижение концентрации фибриногена плазмы с 2,2 до 1,3 г/л [26].

В популяции больных острым лимфобластным лейкозом, которым проводилась химиотерапия винкристином, дексаметазоном и доксорубицином, без использования L-аспарагиназы, частота гипофибриногенемии составила 10% [27]. Назначение больным острыми лейкозами L-аспарагиназы повышает частоту гипофибриногенемии до 21% [28]. Частота выявления гипофибриногенемии при острых миелоидных лейкозах колеблется при разных вариантах лейкозов (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза) от 1 до 12% — в среднем 5% [29]. При

остром промиелоцитарном лейкозе в разгар заболевания снижение уровня фибриногена плазмы — частое явление у большинства больных. У больных сепсисом, для которого чаще характерно повышение уровня фибриногена как белка острой фазы, вследствие ДВС-синдрома гипофибриногенемия менее 1,5 г/л развивается в 3,5% случаев [30].

При каком уровне фибриногена плазмы необходимо начинать корректировать гипофибриногенемия? На этот вопрос нет однозначного ответа.

Первоначально во многих руководствах в качестве показания для коррекции гипофибриногенемии указывалась концентрация фибриногена плазмы менее 1 г/л. Подобные указания можно встретить в рекомендациях канадской Службы крови за 2007 г. [31], итальянского Общества трансфузионной медицины и иммунопатологии за 2011 г. (уровень рекомендаций 2С) [32], британского Комитета по стандартам в гематологии [33], в Европейских рекомендациях по лечению коагулопатии при массивной травме [34]. Однако в последнее время появились сообщения о том, что тенденция к повышенной кровоточивости сохраняется и при уровне фибриногена в периоперационном периоде и до 1,5 г/л [26, 35] и даже до 2 г/л [36, 37]. Показано, что у больных после кардиохирургических вмешательств снижение в послеоперационном периоде концентрации фибриногена плазмы ассоциируется с увеличением риска кровотечения: отношение шансов 4,18 на каждый 1 г/л уменьшения концентрации фибриногена в плазме [37]. При этом не удалось установить уровень фибриногена, начиная с которого происходит избыточное кровотечение [37]. Среди 128 родильниц с послеродовыми кровотечениями концентрация фибриногена в плазме ниже 2 г/л была 100% предиктором тяжелого кровотечения, а снижение плазменной концентрации фибриногена на каждый 1 г/л повышало риск развития тяжелого кровотечения в 2,6 раза [38]. Поэтому в европейских руководствах по лечению коагулопатии при массивной травме в редакции 2010 г. [39] и 2013 г. [40] рекомендуется начинать корректировать фибриноген плазмы при его концентрации ниже 1,5 — 2 г/л (уровень рекомендаций 1С). Новой явилась и рекомендация о том, что при принятии решения о коррекции гипофибриногенемии надо ориентироваться не только на плазменную концентрацию фибриногена, но и на величину функционального фибриногена, определяемого по данным ROTEM (уровень рекомендаций 2С) [39, 40].

Для коррекции гипофибриногенемии используют свежесзамороженную плазму (СЗП), криопреципитат, плазменный концентрат фибриногена и препараты рекомбинантного фибриногена.

СЗП содержит фибриноген в концентрации 2 г/л [33]. Это означает, что в одной дозе СЗП (300 мл) должно содержаться 0,6 г фибриногена. Однако следует отдавать себе отчет, что из всех факторов свертывания качество СЗП тестируется только по уровню фактора VIII, поэтому в СЗП возможны колебания уровня фибриногена от 0,9 до 3,2 г/л [33].

Для коррекции гипофибриногенемии приходится использовать большие объемы СЗП. В большинстве исследований, в которых СЗП применялась с этой целью, переливали от 6—8 до 10 единиц СЗП, при желудочно-кишечных кровотечениях — по 30 мл/кг за 30 мин СЗП, в других дозах СЗП составляла 20 мл/кг [41]. При использовании растворитель-детергентной плазмы использовали даже 42 и 16 ед. на 1 кг массы тела больного [41]. Однако переливание таких больших объемов плазмы не гарантирует успеха лечения. Из 20 сообщений об эффективности переливания СЗП при кровопотере, вызванной гипофибриногенемией, имеется лишь одно об уменьшении кровопотери после переливания СЗП. В 18 из 20 исследований трансфузии СЗП не влияли на величину кровопотери. Наоборот, описано, что

у 2 из 53 больных, несмотря на трансфузии СЗП, отмечено значительное усиление кровотечения (> 1100 мл) [42]. В обсервационном исследовании [43] у 37% больных после переливания СЗП кровотечение продолжалось, а концентрация фибриногена плазмы у больных с продолжающимся кровотечением после трансфузии СЗП была ниже, чем у больных, у которых кровотечение остановилось, что свидетельствует о недостаточном для гемостатического эффекта количестве фибриногена, введенного с помощью СЗП, объемом 780±280 мл. В результате из 22 опубликованных исследований лишь в 5 удалось зарегистрировать уменьшение потребления компонентов крови после коррекции гипофибриногенемии с помощью СЗП, в 14 не получили различий, а в 3 работах отмечено даже увеличение потребления компонентов крови [41]. При анализе опубликованных данных о влиянии переливания СЗП на концентрацию фибриногена плазмы установлено, что из 11 исследований лишь в 5 получен прирост уровня фибриногена, в 4 он статистически не изменился, а в 2 работах даже снизился [41]. Chowdhury и соавт. [44] после переливания СЗП при геморрагическом синдроме 10 больным в дозе 12,2 мл/кг и 12 больным в дозе 30 мл/кг не выявили значимого прироста уровня фибриногена ни в одной из групп, концентрация фибриногена плазмы статистически значимо не различалась после трансфузий и между группами больных. Переливание СЗП в большинстве случаев не уменьшало продолжительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии [41].

Следует отметить, что СЗП и такие ограничивающие ее применение факторы, как волемическая перегрузка, необходимость учета группы крови, время для размораживания СЗП и ее переливания, опасность развития ОРДС-синдрома и заражения гемотрансмиссивными инфекциями. Поэтому большинство авторов приходят к выводу, что СЗП не может рассматриваться в качестве препарата выбора для купирования геморрагического синдрома при гипофибриногенемии [41, 45].

Другим препаратом для лечения гипофибриногенемии является криопреципитат, получаемый путем замораживания и последующего оттаивания плазмы крови при температуре 4—6°C [46]. Криопреципитат внедрен в клиническую практику в середине 1960-х годов для лечения больных гемофилией А. Позже он стал использоваться для лечения болезни Виллебранда и гипофибриногенемии. Каждая доза криопреципитата содержит 30—50% фибриногена плазмы, из которой его получили, но при этом концентрация фибриногена в дозе криопреципитата значительно выше, чем в СЗП. Содержание фибриногена в дозе криопреципитата может варьировать от 120 до 790 мг. Кроме того, криопреципитат содержит 80—100 ед. фактора VIII, фактор Виллебранда, фибронектин, фактор XIII, иммуноглобулины, альбумин [46, 47]. Рекомендуемое количество криопреципитата для коррекции гипофибриногенемии — 1 доза на 5 кг массы тела больного или для больного массой тела 70 кг 15—20 доз криопреципитата [34, 39, 40, 47]. У больных с травмой после переливания 8,7±1,7 дозы криопреципитата уровень фибриногена плазмы повышался с 0,83±0,35 до 1,38±0,59 г/л, т. е. на 0,55 г/л [47]. У больных после кардиохирургических операций введение криопреципитата в объеме 4,76±2,94 мл/кг приводило к повышению концентрации фибриногена плазмы на 0,9 г/л, темп кровотечения уменьшался на 50% [37]. При этом не выявлено ассоциаций между увеличением уровня фибриногена, объемом перелитого криопреципитата и уменьшением темпа кровотечения [37]. В европейских рекомендациях по лечению коагулопатии при массивной травме в редакции 2010 г. [39] и 2013 г. [40] рекомендуется начинать коррекцию гипофибриноге-

Характеристика концентратов фибриногена различных производителей [2]

Препарат	Компания	Страна	Фракционирование	Вирусная инактивация
Clottagen	LFB	Франция	Криопреципитация, адсорбция гелем гидроксида алюминия, анионная обменная хроматография	Три (n-бутил)фосфат (TNBP) и полисорбат 80 (Твин 80)
Fibrinogen HT	Yoshitomi Inc	Япония	Криопреципитация, адсорбция гелем гидроксида алюминия, анионная обменная хроматография	TNBP/полисорбат 80, сухая термическая обработка при 60°C 72 ч, 35-нанометровая нанофильтрация
FibroRAAS	Shanghai RAAS	КНР	Криопреципитация, адсорбция гелем гидроксида алюминия, анионная обменная хроматография	TNBP/полисорбат 80, сухая термическая обработка
Haemocomplettan, RiaSTAP	CSL Behring	ФРГ	Криопреципитация, адсорбция гелем гидроксида алюминия, анионная обменная хроматография	Пастеризация 60°C 20 ч

немии для больного массой тела 70 кг с 15—20 доз криопреципитата, а решение о его повторном введении может быть принято на основании данных ROTEM и измерения концентрации фибриногена в плазме. Отсутствует связь между количеством перелитого криопреципитата и изменениями концентрации фибриногена в плазме [22]. Возможное объяснение этому феномену — различное содержание фибриногена в дозах криопреципитата.

Помимо различного содержания фибриногена в дозах криопреципитата, к его недостаткам относится невозможность подвергать его стандартным процедурам редукции патогенов (термическая обработка, сольвент-детергентная обработка). Такие методы инактивации, как обработка метиленовым синим, добавление псоралена к плазме крови и ультрафиолетовое облучение, эффективно редуцируют патогены, но приводят к значительной потере функционального фибриногена в криопреципитате. При обработке метиленовым синим криопреципитата содержание фибриногена снижается до 18—41% от исходного уровня [45]. По этой причине криопреципитат, как правило, не обрабатывается с целью редукции патогенов, а это означает, что при переливании одной дозы криопреципитата риск передачи гемотрансмиссивных инфекций такой же, как при переливании одной дозы СЗП [45]. К недостаткам криопреципитата относятся также необходимость группового подбора по системе АВ0, время, затрачиваемое на размораживание и переливание, опасность переноса гемотрансмиссивных инфекций.

Описаны 2 случая образования антител к фибриногену при лечении врожденной гипофибриногемии криопреципитатом. Эти антитела не были нейтрализующими фибриноген, но укорачивали период полужизни вводимого фибриногена, вследствие чего требовалась непрерывная инфузия препаратов, содержащих фибриноген [45].

В последние годы во многих странах (Австрия, Бразилия, Болгария, Германия, Чехия, Венгрия, Кувейт, Голландия, Португалия, Румыния, Швейцария, Тайвань, Турция, Ирландия) для коррекции приобретенной и врожденной дис- гипофибриногемии используются не криопреципитат, а концентраты фибриногена [48]. В ряде стран (США, Канада, Австралия, Великобритания) концентраты фибриногена применяются только при врожденной гипофибриногемии, а для коррекции приобретенной гипофибриногемии в них по-прежнему применяется криопреципитат [48].

Концентрат фибриногена впервые начала производить в 1956 г. компания CSL Behring из плазмы человека. За прошедшие годы этот продукт претерпел изменения — улучшена его очистка, снижена тромбогенность, он стал вирусобезопасным (см. таблицу). В настоящее время концентрат фибриногена из плазмы производят многие

страны мира (см. таблицу). Преимуществами препаратов фибриногена являются: быстрое приготовление готовой и лекарственной формы и ее введение, всегда известное количество вводимого фибриногена, возможность точного дозирования, малое количество вводимых чужеродных белков, малый объем жидкости при введении препарата.

В конце 1980-х годов в нашей стране производился концентрат фибриногена, однако он был невысокого качества, тромбогенен, не подвергался вирусной инактивации и постепенно его производство было прекращено.

Современный пастеризованный концентрат фибриногена — это стерильный, не содержащий консервантов, лиофилизированный порошок, подвергающийся при производстве вирусной инактивации. К препарату добавляется альбумин человека в качестве стабилизатора. 5000 г концентрата фибриногена получают из пула плазмы от 60 тыс. доноров. Каждый флакон концентрата фибриногена содержит 900—1300 мг фибриногена, 400—700 мг альбумина человека, 375—660 мг L-аргинина гидрохлорида, 200—350 мг хлорида натрия и 50—100 мг цитрата натрия. Препарат хранится при температуре 2—25°C. После растворения его активность при комнатной температуре 25°C сохраняется 8 ч. Для приготовления готового раствора 1 или 2 г концентрата фибриногена растворяют в 50 или 100 мл стерильной воды соответственно. Приготовленный препарат вводят внутривенно медленно в концентрации 20 мг/мл.

Введенный концентрат фибриногена подвергается элиминации и деградации так же, как и эндогенный фибриноген. Объем распределения 89 мл/кг (от 81 до 116 мл/кг). У больных с врожденным дефицитом фибриногена медиана времени полужизни составляет 2,7 (от 2,5 до 3,7) дня, а медиана клиренса — 0,91 (от 0,84 до 1,22) мл/ч/кг. Фибриноген катаболизируется вследствие деградации белка, коагуляционных процессов и других механизмов. У здоровых людей коагуляция и лизис приводят к потере лишь 2—3% фибриногена.

Исследования [49, 50], посвященные изучению фармакокинетики и фармакодинамики концентрата фибриногена, выполнены у больных с врожденной афибриногемией. Однократное введение концентрата фибриногена в дозе 60—70 мг/кг массы тела приводило к повышению уровня фибриногена, максимальная концентрация которого в плазме, равная 1,3—1,4 г/л, достигалась через час. Вводимый концентрат фибриногена у всех больных быстро приводил к коррекции нарушенных исходно протромбинового времени, тромбинового времени и АЧТВ [50]. По данным ROTEM [49], введение фибриногена повышало MCF с 0 до 9 мм. Время полужизни составило 3,4 дня [50]. В течение 9 сут уровень фибриногена плазмы постепенно вновь постепенно уменьшался до неопределяемого уровня [49, 50].

Эффективность концентрата фибриногена при врожденном дефиците фибриногена оценена также клинически. В многоцентровом неконтролируемом ретроспективном исследовании [51] у 12 больных с врожденным дефицитом фибриногена (8 с афибриногемией, 3 с гипофибриногемией и 1 больной с сочетанием дис- и гипофибриногемией) оценена результативность 151 инфузии пастеризованного фибриногена, назначавшегося для остановки кровотечения, профилактического введения перед хирургическим вмешательством и при риске спонтанного кровотечения. Разовая доза фибриногена составила от 54 до 77 мг/кг, суммарная — 106 мг/кг. Прирост фибриногена в плазме составил 1,5 г/л. Все инфузии хорошо переносились за исключением одного случая анафилактической реакции и одного случая тромбоза глубоких вен, осложнившегося тромбоэмболией легочной артерии без летального исхода. Гемостатический эффект у всех больных оценен как очень хороший, за исключением одного случая, при котором во время хирургического вмешательства эффект оценен как умеренный [51].

Однако случаи врожденного дефицита фибриногена встречаются редко, значительно чаще в клинической практике приходится иметь дело с приобретенным дефицитом фибриногена. Среди приобретенной гипофибриногемии важное место занимают акушерские кровотечения. В акушерстве гипофибриногемия является одной из частых причиной послеродовых кровотечений. С 2012 г. в Дании стартовало многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование [52], цель которого оценить, можно ли с помощью раннего введения концентрата фибриногена уменьшить потребление аллогенных компонентов крови при послеродовых кровотечениях. Критериями включения в исследование являются: при родах через естественные родовые пути кровопотеря более 500 мл при ручном удалении плаценты, кровопотеря более 1000 мл при ручном обследовании полости матки и при кесаревом сечении. Включенные в исследование женщины будут получать либо плацебо (100 мл изотонического раствора NaCl), либо 2 г концентрата фибриногена виде 20-минутной инфузии. Результаты этого исследования авторами пока не представлены. Однако опубликованы результаты ретроспективных исследований применения концентрата фибриногена при акушерских кровотечениях. При анализе [53] 18 случаев акушерских кровотечений (> 1000 мл) при гипофибриногемии (< 1,5 г/л) женщины получили от 1 до 4 г концентрата фибриногена. Уровень фибриногена плазмы повысился в среднем с 0,85 до 2,2 г/л. Эффективность проведенной терапии оценивали как хорошую, если после введения фибриногена кровопотеря была менее 1000 мл и не требовалось дополнительных вмешательств, при умеренной эффективности кровопотеря могла превышать 1000 мл, но не требовалось дополнительных хирургических вмешательств, а при плохом ответе для остановки кровотечения требовалось проведение артериальной эмболизации и/или лапаротомии. В результате хороший ответ достигнут в 12, умеренный — в 4 и плохой — в 2 случаях.

В обсервационном исследовании, проведенном в Ирландии [22], выполнено сравнение эффективности терапии криопреципитатом и концентратом фибриногена при массивных акушерских кровотечениях и гипофибриногемии. Критериями включения были кровопотеря более 2,5 л, потребность в трансфузии 5 доз эритроцитов и более и концентрация фибриногена плазмы менее 2 г/л. У 14 женщин геморрагический синдром купировался введением криопреципитата, у 20 — концентратом фибриногена. Кровотечение остановлено у всех женщин, не было ни одного случая летального исхода. В группе

криопреципитата перелито в среднем по 2,2 пула (каждый пул содержал 5 доз криопреципитата, или в среднем 1470 мг фибриногена), т. е. в среднем 2,9 г фибриногена. В группе концентрата фибриногена введено в среднем 4 г фибриногена. Группы не различались между собой по приросту фибриногена в плазме после лечения (в среднем концентрация фибриногена плазмы повысилась на 2 г/л), по потребности в трансфузии эритроцитов, тромбоцитов, концентрата протромбинового комплекса, длительности госпитализации. Выявлена более сильная корреляция между увеличением концентрации фибриногена плазмы и дозой введенного концентрата фибриногена, чем дозой криопреципитата. Авторы [53] заключили, что при массивных акушерских кровотечениях, ассоциированных с гипофибриногемией, концентрат фибриногена столь же эффективен, как и криопреципитат.

Другая область частого применения концентрата фибриногена — это сердечно-сосудистая хирургия. Здесь, однако, вопрос о применении концентрата фибриногена решается не столь однозначно. В проспективном слепом плацебо-контролируемом исследовании [24] у больных во время операций на аорте с использованием аппарата искусственного кровообращения исследовали эффективность применения концентрата фибриногена, как препарата первой линии, для остановки кровотечений. Больных рандомизировали до начала операции на тех, кто будет получать концентрат фибриногена (29 больных) или плацебо (32). Фибриноген или плацебо назначали при сохраняющемся кровотечении после прекращения искусственного кровообращения, введения протамина и выполнения хирургического гемостаза. Дозу фибриногена для введения подбирали с помощью ROTEM и рассчитывали по формуле

$$\text{Доза (в г)} = \text{целевое значение FIBTEM MCF (в мм)} - \text{имеющееся значение FIBTEM MCF (в мм)} \cdot \text{массу тела (кг)/70} \cdot 0,5 \text{ г/мм}$$

Целевой была принята величина MCF, равная 22 мм. В среднем вводили по 8 г концентрата фибриногена. Больные в группе фибриногена по сравнению с плацебо получили меньше доз аллогенных компонентов крови (соответственно 2 и 13 доз; $p < 0,001$), среди них было больше пациентов, избежавших переливания компонентов крови (соответственно 45 и 0%). Только в конце операции в группе фибриногена были больше, чем в группе плацебо, концентрация фибриногена плазмы (260 мг/дл против 189 мг/дл) и величина MCF (16 мм против 11,5 мм), на остальных этапах хирургического вмешательства и в течение суток после операции эти показатели между группами не различались. Не было различий между группами в уровне гемоглобина и длительности госпитализации, не отмечено серьезных побочных эффектов, связанных с введением препарата.

В другом проспективном рандомизированном исследовании [54, 55] у 20 больных с концентрацией фибриногена плазмы менее 3,8 г/л при выполнении аортокоронарного шунтирования профилактически до операции вводили либо 2 г фибриногена либо не было инфузии препарата (контрольная группа). Через 15 мин после введения фибриногена его концентрация в плазме повысилась на $0,6 \pm 0,2$ г/л, что сопровождалось минимальными изменениями АЧТВ и плазменного уровня антитромбина III [55]. Такие параметры гемостаза, как протромбиновое время, тромбин-антитромбиновые комплексы, D-димер, число тромбоцитов, агрегация тромбоцитов и параметры ТЭГ, не изменились [55]. Уровень фибриногена плазмы после операции был значимо выше в группе фибриногена, чем в контроле [55]. В группе фибриногена после операции оказались на 32% меньше кровопотеря и выше уровень гемоглобина (110 г/л против 98 г/л). Авторы не

наблюдали и побочных эффектов при введении концентрата фибриногена [54].

В проспективном рандомизированном исследовании [56] при операциях на клапанах сердца сравнивали эффективность введения 4 г фибриногена (10 больных) и 1 дозы аферезного концентрата тромбоцитов (10 больных). У больных, получавших фибриноген, было менее выражено кровотечение, оцененное по визуальной шкале, реже использовались тромбоциты и СЗП, а также выше концентрация фибриногена в плазме (209 мг/дл против 165 мг/дл), чем в группе, получавших тромбоциты. В то же время не отмечено различий в величине послеоперационной кровопотери и потреблении эритроцитов [56].

Однако не во всех исследованиях концентрат фибриногена оказался эффективным при остановке кровотечений после кардиохирургических вмешательств. В исследовании L. Yang и соавт. [37] введение концентрата фибриногена в дозе 46 мг/кг с кровотечением после кардиохирургических вмешательств приводило к повышению уровня фибриногена в плазме на 1,1 г/л и уменьшению темпа кровотечения всего на 37%, не было ассоциации между дозой введенного фибриногена, повышением его уровня в плазме и уменьшением кровотечения. В исследовании S. Vilecen и соавт. [23] для купирования кровотечений при кардиохирургических вмешательствах концентрат фибриногена в средней дозе 2 г вводили, ориентируясь не на уровень фибриногена, а в случаях, когда была исключена хирургическая причина кровотечения, были неэффективны введения десмопрессина, переливания концентрата тромбоцитов и СЗП. В группе фибриногена по сравнению с контрольной группой в послеоперационном периоде оказались больше кровотечения (670 мл против 560 мл; $p < 0,01$), потребность в продленной ИВЛ (20% против 6%), потребность в переливании компонентов крови (55% против 47%). Авторы [23, 37] считают, что нужны дальнейшие рандомизированные исследования, которые подтвердили бы эффективность концентрата фибриногена у этой категории больных.

Хотя в большинстве исследований у кардиохирургических больных не отмечено побочных явлений при введении концентрата фибриногена, имеется описание тромбоза брахиальной артерии и системы экстракорпорального контура у 54-летнего больного с митральным стенозом и аневризмой аорты, которому было введено 5 г (61 мг/кг) концентрата фибриногена (RiaSTAP) за 10 мин до прекращения искусственного кровообращения [57].

Помимо кардиохирургии при плановых операциях рандомизированное контролируемое исследование по применению концентрата фибриногена проведено при радикальной цистэктомии [16, 58]. В этой работе у 20 больных кровопотерю возмещали переливанием гидроксиэтилкрахмала. Введение концентрата фибриногена (45 мг/кг) приводило к значительному повышению MCF по сравнению с плацебо. Кровопотеря в группах не различалась, но в группе фибриногена эритроциты переливались лишь 2 больным, в то время как в группе плацебо — 8 ($p < 0,05$).

В ретроспективном исследовании C. Fenger-Eriksen и соавт. [59] анализировали эффективность применения концентрата фибриногена в течение 2 лет у 43 больных для остановки кровотечения при гипофибриногемии (от 1 до 1,8 г/л, в среднем 1,4 г/л) после хирургических вмешательств: при 12 акушерских кровотечениях, 4 операциях на сердце у новорожденных, при кардиохирургических операциях у 14 взрослых больных, абдоминальных операциях у 6 больных, у 6 больных с травмой и 1 больного с послеоперационным фарингеальным кровотечением. Взрослому больному вводили в среднем 2 г (от 1 до 5 г), а детям — 0,35 г (от 0,2 до 0,5 г) фибриногена. В течение 12 ч после введения фибриногена потребность

в переливании эритроцитов уменьшилась примерно в 6 раз, СЗП — в 4 раза, тромбоцитов — в 2 раза; кровопотеря у взрослых больных — с 4000 до 50 мл, в то же время не выявлено значительного уменьшения кровопотери у детей. После введения фибриногена отмечалось увеличение его концентрации в плазме на 1 г/л, укорочение АЧТВ и протромбинового времени, не отмечено изменений в плазменной концентрации D-димера и числа тромбоцитов крови. Авторы [59] делают вывод, что применение концентрата фибриногена при кровотечениях у больных с гипофибриногемией не только улучшает лабораторные показатели, но и способствует остановке кровотечения, уменьшению потребления компонентов крови.

Большое внимание уделяется применению концентрата фибриногена при травме. Показано [60], что выживаемость больных с травмой пропорциональна количеству вводимого фибриногена. В исследовании австрийских авторов [61] при кровотечении у 128 больных с травмой концентрат фибриногена применялся при снижении MCF в тесте FIBTEM, целью назначения препарата было повышение MCF до 10—12 мм. Кроме того, у 98 из этих больных в связи с удлинением EXTEM CT, помимо фибриногена, вводили концентрат протромбинового комплекса. В результате проводимой терапии летальность составила 14%, что оказалось почти в 2 раза меньше расчетной летальности по шкалам TRIS и RISC. Уровень фибриногена плазмы нормализовался при этом только через сутки после поступления больных [61]. Таким образом, терапия, проводимая под контролем ROTEM, оказалась эффективной и позволила снизить летальность среди больных с травмой.

Во многих работах особо подчеркивается, что концентрат фибриногена эффективен не только при абсолютном уменьшении количества фибриногена в плазме, но и при дилуционной коагулопатии, когда уменьшается его концентрация и нарушается процесс полимеризации. Имеются и экспериментальные подтверждения эффективности концентрата фибриногена для коррекции дилуционной коагулопатии. Модель дилуционной коагулопатии у свиней создавали путем эксфузии 60% объема крови с возмещением 6% гидроксиэтилкрахмалом 130/04 [62]. При этом снижался уровень фибриногена крови (в среднем с 370 до 118—139 мг/дл), по данным ROTEM, удлинялись CF, CFT и уменьшались MCF и угол α . В группе животных, которым вводили концентраты протромбинового комплекса (35 ME/kg) и фибриногена (200 мг/kg), в отличие от группы плацебо нормализовывались показатели фибриногена и ROTEM. Выжили все животные, получавшие концентраты протромбинового комплекса и фибриногена, и лишь 20% в группе плацебо [62]. При анализе [53] акушерских кровотечений при гипофибриногемии ($< 1,5$ г/л) не было различий в эффективности терапии концентратом фибриногена при дилуционной коагулопатии и коагулопатии потребления.

В ретроспективном исследовании [26] у 9 детей при операциях по поводу краниосиностоза с интраоперационной кровопотерей, составившей 80% ОЦК, дефицит объема возмещался переливанием растворов Рингера лактата, гидроксиэтилкрахмала 130/04, 5% альбумина. Концентрат фибриногена назначали при снижении MCF в тесте FIBTEM ≤ 7 мм, целью являлось повышение MCF более 8 мм. Снижение MCF ≤ 7 мм выявлено у всех больных в среднем через 2 ч после начала операции. Первая доза фибриногена составила 30 мг/kg. У 8 детей потребовалось введение второй дозы концентрата фибриногена, не потребовалось введение СЗП и тромбоцитов. Суммарная периоперационная доза концентрата фибриногена составила 76 мг/kg. К концу операции показатели ROTEM приблизились к нормальным значениям, а кровопотеря в течение первых 24 ч после операции составила 60 мл. Ав-

торы [16, 26] делают вывод, что при дилуционной коагулопатии концентрат фибриногена эффективно устраняет возникшее нарушение полимеризации фибрина.

В Великобритании концентрат фибриногена разрешен к применению только при врожденном дефиците фибриногена, однако его нередко применяют вне утвержденных показаний (off-label) при приобретенной гипо- или дисфибриногенемии. Анализируя подобное применение препарата в Уэльсе в течение полутора лет, авторы [63] насчитали 63 случая: в 10% он применялся при коагулопатии потребления, в 19% — при печеночной недостаточности, в 38% — при дилуционной коагулопатии и в 33% — при ДВС-синдроме. Средний уровень фибриногена плазмы до его введения составил 0,9 г/л. Медиана дозы вводимого фибриногена составила 3 г, или 43 мг/кг. Одно введение концентрата фибриногена потребовалось у 49 больных, у 14 — несколько повторных введений. Одному больному было введено суммарно 10 г фибриногена за 4 дня. Отмечалось повышение уровня фибриногена плазмы на 0,8—0,9 г/л. При этом не отмечено корреляции между приростом уровня фибриногена и вводимой дозой фибриногена. В результате лечения отличный эффект (полная остановка кровотечения в результате введения концентрата фибриногена) зарегистрирован у 17% больных, хороший эффект (остановка кровотечения предположительно вследствие введения фибриногена) — у 54%, частичный эффект — у 13%, отсутствие эффекта — у 15%. Применение концентрата фибриногена позволило уменьшить необходимость в трансфузии эритроцитов (4 дозы до и 0 доз после) и СЗП (4 дозы до и 0 доз после). Зарегистрированы 3 случая венозных тромбозов и 1 артериального тромбоза, ни один из них не привел к летальному исходу. Авторы [63] приходят к выводу, что, хотя использование концентрата фибриногена в Уэльсе и было off-label, все же препарат может применяться для коррекции приобретенной гипофибриногенемии и остановки кровотечений, его введение способствует уменьшению потребности в переливании компонентов крови.

Таким образом, концентрат фибриногена, полученный из плазмы, широко применяется как при врожденном, так и приобретенном дефицитах фибриногена. По сообщению компании CSL Behring [2] за период с 01.01.86 по 01.08.08 было продано 1 034 389 г — 258 597 доз по 4 г Haemocompletan P, т. е. более 1 т препарата.

Суммируя данные по концентрату фибриногена, можно заключить, что препарат производится из плазмы человека, выпускается во флаконах по 1 г и 2 г, является вирусинактивированным. Период полужизни его составляет 2,7 сут (колебания 2,5—3,7 сут). Объем распределения 89 мл/кг (колебания 81—116 мл/кг), клиренс — 0,91 мл/кг/ч (колебания 0,84—1,22 мл/кг/ч). Лабораторный мониторинг осуществляется по методу Клаусса, референсные значения у здорового человека 1,8—4,3 г/л. Функция фибриногена и полимеризация фибрина может быть оценена с помощью ROTEM/FIBTEB (референсные значения 9—25 мм) или ТЭГ/РооПро (референсные значения 33±5 мм). Критический уровень, при котором требуется коррекция, — от 1,5 г/л. Начальная доза 30—60 мг/кг, терапию желателно проводить под контролем ТЭГ/ROTEM. Серьезные побочные эффекты встречаются редко — 1 случай на 3414 введенных дозы, или 0,000292 случая на дозу.

Помимо плазменного концентрата фибриногена, предпринимаются попытки создания рекомбинантного фибриногена. Препарат Ultimo (N.V., Голландия) проходит вторую фазу испытаний. О работах по созданию рекомбинантного фибриногена объявила компания ProFibrix (Голландия). В экспериментальных работах [64] было проведено сравнение ex vivo эффектов концентрата плазматического фибриногена (Haemocompletan P CSL Behring)

и рекомбинантного фибриногена (ProFibrix, Голландия). При сравнении эффектов препаратов после добавления в плазму с разной степени дилуции с помощью ROTEM было показано, что их эффекты не различаются. Однако пока нет сообщений о применении рекомбинантного фибриногена в клинической практике.

Нужны ли препараты фибриногена в России? На наш взгляд, не только нужны, они необходимы. Они необходимы, чтобы судьба наших больных с дефицитом фибриногена больше походила на судьбу больных из благополучной Швейцарии, а не бедного Камеруна. Для достижения этого может быть несколько путей, каждый из которых не является альтернативным, а дополняет другой.

Во-первых, необходимо возобновить производство криопреципитата в России, чтобы все стационары (прежде всего скорпомощные, акушерские, кардиохирургические, гематологические и пр.) были им обеспечены в полной мере.

Во-вторых, необходимо наладить собственное производство концентрата плазматического вирусинактивированного фибриногена либо зарегистрировать в России уже имеющиеся подобные препараты.

Наконец, перспективным представляется создание в России препарата рекомбинантного фибриногена, для производства которого не нужна донорская плазма, который является вирусбезопасным. Опыт создания в России в последние годы качественных, высокоэффективных и конкурентоспособных факторов свертывания крови (факторов VIII, IX и VIIa) показывает, что для этого у нас есть все условия и возможности.

REFERENCES. *ЛИТЕРАТУРА

1. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratory diagnosis of hemostatic disturbances*. Moscow: Triada; 2005 (in Russian).
2. Fenger-Eriksen C., Ingerslev J., Sørensen B. Fibrinogen concentrate — a potential universal hemostatic agent *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009; 9 (10): 1325—33.
3. Schlimp C.J., Voelckel W., Inaba K., Maegele M., Ponschab M., Schochl H. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and ISS upon emergency room admission. *Crit. Care* 2013; 17 (4): R137.
4. Solomon C., Cadamuro J., Ziegler B., Schöchl H., Varvenne M., Sørensen B., Hochleitner G., Rahe-Meyer N. 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.
5. da Luz L.T., Nascimento B., Rizoli S. Thrombelastography (TEGW): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2013; 21:29. doi: 10.1186/1757-7241-21-29
6. Harr J.N., Moore E.E., Ghasabyan A., Chin T.L., Sauaia A., Banerjee A., Silliman C.C. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock*. 2013; 39 (1): 45—9.
7. Haas T., Spielmann N., Mauch J., Madjdpour C., Speer O., Schmutz M., Weiss M. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (1): 36—41.
8. Urwyler N., Theiler L., Hirschberg M., Kleine-Brucegeny M., Colucci G., Greif R. Standard vs. point-of-care measurement of fibrinogen: potential impact on clinical decisions. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78: 550—5.
9. Rugeri L., Levrat A., David J.S., Delecroix E., Floccard B., Gros A., Allaouchiche B., Negrier C. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 289—95.
10. 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.

11. Adam S., Karger R., Kretschmer V. Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2010; 16: 454—60.
12. Nazrin T., Attawar P., Moniruzzmann Md., Islam I. Afibrinogenemia. 10; 4: 34—5.
13. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E. et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit. Care.* 2013; 17: R76.
14. Fries D., Martini W.Z. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (2): 116—21.
15. Hiippala S.T., Myllylä G.J., Vahtera E.M. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth. Analg.* 1995; 81: 360—5.
16. Fenger-Eriksen C. Acquired fibrinogen deficiency caused by artificial colloid plasma expanders. *Wien. Klin. Wchr.* 2010; 122 (Suppl. 5): S21—2.
17. Schöchl H., Voelckel W., Maegele M., Solomon C. Trauma-associated hyperfibrinolysis Hämostaseologie. 2012; 32: 22—7.
18. Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T. et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann. Surg.* 2007; 245: 812—8.
19. Gando S., Tedo I., Kubota M. Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 594—600.
20. Jurkovich G.J., Greiser W.B., Luterman A., Curreri P.W. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J. Trauma.* 1987; 27: 1019—24.
21. Martini W.Z., Holcomb J.B. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann. Surg.* 2007; 246: 831—5.
22. Ahmed S., Harrity C., Johnson S., Varadkar S., McMorrow S., Fanning R. et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage — an observational study. *Transfus. Med.* 2012; 22: 344—9.
23. Bilecen S., Peelen L.M., Kalkman C.J., Spanjersberg A.J., Moons K.G.M., Nierich A.P. Fibrinogen Concentrate Therapy in Complex Cardiac Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (1): 12—7.
24. Rahe-Meyer N., Hanke A., Schmidt D.S., Hagl C., Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 145 (3, Suppl.): S178—85.
25. Chhabara G., Rangarajan K., Subramanian A., Agawal D., Sharma S., Mukhopadhyay A.K. Hypofibrinogenemia in isolated traumatic brain injury in Indian patients. *Neurol. India.* 2010; 58 (5): 756—7.
26. Haas T., Fries D., Velik-Salchner C., Oswald E., Innerhofer P. Fibrinogen in craniostomosis surgery. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 725—31.
27. Sarris A., Cortes J., Kantarjian H., Pierce S., Smith T., Keating M. et al. Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leukemia and Lymphoma.* 1996; 21 (1—2): 85—92.
28. Larson R.A., Fretzin M.H., Dodge R.K., Schifter R.A. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12 (5): 660—5.
29. Weltermann A., Pabinger I., Geissler K., Jäger U., Gisslinger H., Knobl P. et al. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia.* 1998; 12: 1182—6.
30. Krechetova A.V. The disturbance of hemostasis in oncohematological septic patients with myelotoxic agranulocytosis: Diss. Moscow; 2011 (in Russian).
31. Clinical guide to transfusion medicine. Canadian Blood Services. www.transfusionmedicine.ca
32. Liumbruno G.M., Bennardello F., Lattanzio A., Piccoli P., Rossetti G. for the Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood Transfus.* 2011; 9: 189—217.
33. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P., Murphy M., Thomas D., Yates S., Williamson L.M. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br. J. Haematol.* 2004; 126: 11—28.
34. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., Gordini G. et al. Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma. Management of bleeding following major trauma: A European guideline. *Crit. Care.* 2007; 11 (1): R17.
35. Moganasundram S., Hunt B.J., Sykes K., Holton F., Parmar K., Durward A. et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 995—1002.
36. Karlsson M., Ternstrom L., Hyllner M., Baghaei F., Nilsson S., Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion.* 2008; 48: 2152—8.
37. Yang L., Vuylsteke A., Gerrard C., Besser M., Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 1519—26.
38. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., Baron G., Haddaoui B., Keita H. et al. PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 266—73.
- 39—40. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E. et al. Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit. Care.* 2010; 14 (2): R52.
41. Kozek-Langenecker S., Sørensen B., Hess J.R., Spahn D.R. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: A systematic review. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R239.
42. Roy R.C., Stafford M.A., Hudspeth A.S., Meredith J.W. Failure of prophylaxis with fresh frozen plasma after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1988; 69: 254—7.
43. Schols S.E., van der Meijden P.E., van Oerle R., Curvers J., Heemskerck J.W., van Pampus E.C. Increased thrombin generation and fibrinogen level after therapeutic plasma transfusion: relation to bleeding. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 64—70.
44. Chowdhury P., Saayman A.G., Paulus U., Findlay G.P., Collins P.W. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br. J. Haematol.* 2004; 125: 69—73.
45. Bevan D.H. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thromb. Res.* 2009; 124 (Suppl. 2): S12—16.
46. American Association of Blood Banks. Technical manual. 13th ed. Bethesda, MD: *American Association of Blood Banks*; 1999.
47. Nascimento B., Rizoli S., Rubenfeld G., Fukushima R., Ahmed N., Nathens A., Lin Y., Callum J. Cryoprecipitate transfusion: assessing appropriateness and dosing in trauma. *Transfus. Med.* 2011; 21: 394—401.
48. Ranucci M., Solomon C. Supplementation of fibrinogen in acquired bleeding disorders: experience, evidence, guidelines, and licences. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109: 135—7.
49. Peyvandi F. Results of an international, multicentre pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thromb. Res.* 2009; 124 (Suppl. 2): S9—11.
50. Négrier C., Rothschild C., Goudemand J., Borg J.Y., Claeysens S., Alessi M.C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly secured fibrinogen concentrate. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6 (9): 1494—9.
51. Kreuz W., Meili E., Peter-Salonen K., Haertel S., Devay J., Krzensk U., Egbring R. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus. Apher. Sci.* 2005; 32 (3): 247—53.
52. Wickelsoe A.J., Afshari A., Stensballe J., Langhoff-Roos J., Albrechtsen C., Ekelund K. et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2012; 17 (13): 110.
53. Kikuchi M., Itakura A., Miki A., Nishibayashi M., Ikebuchi K., Ishihara O. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39 (4): 770—6.
54. Karlsson M., Ternström L., Hyllner M., Baghaei F., Flinck A., Skrtic S., Jeppsson A. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 137—44.
55. Karlsson M., Ternström L., Hyllner M., Baghaei F., Flinck A., Skrtic S., Jeppsson A. Prophylactic fibrinogen infusion in cardiac surgery patients: effects on biomarkers of coagulation, fibrinolysis, and platelet function. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (4): 396—404.
56. Tanaka K.A., Egan K., Szlam F., Ogawa S., Roback J., Sreeram G., Guyton R.A., Chen E.P. Transfusion and hematologic

- variables after fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. *Transfusion*. 2013; 30. doi: 10.1111/trf.12248
57. Stanzel R.D.P., Henderson M., O'Blenes S.B. Prophylactic fibrinogen administration during complex congenital cardiac surgery leading to thrombosis of a patient's brachial artery and the cardiopulmonary bypass circuit: a case report. *Perfusion*. 2013. doi: 10.1177/0267659113513312
 58. Fenger-Eriksen C., Jensen T.M., Kristensen B.S., Jensen K.M., Tonnesen E., Ingerslev J., Sorensen B. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 795—802.
 59. Fenger-Eriksen C., Lindberg-Larsen M., Christensen A.Q., Ingerslev J., Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101: 769—73.
 60. Stinger H.K., Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Salinas J., Martini W.Z. 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: S79—85.
 61. Schöchl H., Nienaber U., Hofer G., Voelckel W., Jambor C., Gisela Scharbert G., Kozek-Langenecker S., Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R55.
 62. Fries D., Haas T., Klingler A., Streif W., Klima G., Martini J., Wagner-Berger H.P., Innerhofer P. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy — a porcine model. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 460—7.
 63. Gollop N.D., Chilcott J., Benton A., Rayment R., Jones J., Collins P.W. National audit of the use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia. *Transfus. Med.* 2012; doi: 10.1111/j.1365—3148.2012.01168.x
 64. Radulovic V., Baghaei F., Blixter I.F., Samuelsson S., Jeppsson A. Comparable effect of recombinant and plasma-derived human fibrinogen concentrate on ex vivo clot formation after cardiac surgery. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (8): 1696—8.

* * *

- *1. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Трида; 2005.
- *30. Кречетова А.В. Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных с миелотоксическим агранулоцитозом: Дисс. М.; 2011.

Поступила 12.02.14
Received 12.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616-005.4-085:577.2.08

**Гребенчиков О.А.¹, Лихванцев В.В.¹, Плотников Е.Ю.^{2,5}, Силачев Д.Н.²,
Певзнер И.Б.³, Зорова Л.Д.⁴, Зоров Д.Б.^{2,5}**

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И АДРЕСНАЯ ТЕРАПИЯ
СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

¹ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Москва; ²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва; ³факультет биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁴Международный лазерный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁵НИИ митоинженерии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва

Связка ишемия-реперфузия или гипоксия-реоксигенация являются едва ли не определяющим процессом, который призвана изучать реаниматология, так как данный процесс лежит в основе развития большинства критических состояний. Блокада кровотока по основным сосудам, снабжающим ткань кислородом и питательными субстратами, приводит к состоянию ишемии, сопровождающейся перестройкой окислительного метаболизма и повышенной генерацией активных форм кислорода (АФК). АФК в малых дозах являются необходимым элементом клеточного метаболизма, однако превышение их уровня над оптимальным в клетке становится угрозой для существования самой клетки, органа и всего организма. Парадоксально, но восстановление кровотока после длительного эпизода ишемии приводит к окислительному взрыву, что часто фатально для биологической системы. Кислородный парадокс является сдерживающим моментом в клинической практике, интуитивно стремящейся к быстрейшему и максимальному восстановлению нарушенного кровотока. Так как митохондрия является одним из основных производителей АФК и элементом сигнализации, приводящей к гибели клетки, становится ясно, что основной мишенью антиишемической стратегии должны быть митохондрии. В обзоре рассматриваются два элемента этой стратегии, вызывающих при помощи митохондрий толерантность к ишемии, а именно естественная (биологическая) и искусственная (фармакологическая) адаптивные системы (системы preconditionирования), причем последняя призвана имитировать элементы и высокую эффективность биологической системы защиты от ишемии. Рассмотрена роль антиоксидантов в антиишемической терапии и их влияние на системы preconditionирования.

Ключевые слова: митохондрии; ишемия; реперфузия; preconditionирование; антиоксиданты; апоптоз; почка; мозг; миокард.

MOLECULAR MECHANISMS OF ISCHEMIC-REPERFUSION SYNDROME AND ITS THERAPY

Grebentchikov O.A.¹, Likhvantsev V.V.¹, Plotnikov E.Yu.^{2,5}, Silachev D.N.², Pevzner I.B.³, Zorova L.D.⁴, Zorov D.B.^{2,5}

¹ Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, 107031, Moscow, Russian Federation; ² Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology of Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation; ³ Department of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation; ⁴ International Laser Center of Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation; ⁵ Institute of Mitoengineering of Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation;