

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160>

Проблемы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность»

Д.С. Похабов, Е.Б. Жибурт

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Цель исследования — оценить соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность» нормативам переливания крови и достижениям доказательной медицины в сфере трансфузиологии.

Основная часть. Авторы оценили соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)», утверждённых Минздравом РФ, нормативам по переливанию крови (законы, постановления Правительства, приказы Минздрава России, инструкции к лекарственным препаратам и медицинским изделиям).

Установлено, что вопросы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)» нуждаются в коррекции по следующим пунктам:

- заменить названия устаревших компонентов крови современными;
- рекомендовать иммуногематологическое обследование реципиента и подбор совместимых компонентов крови;
- исключить рекомендации использовать отменённые «регуляторной гильотиной» приказы Минздрава России;
- заменить термин «концентрат фактора VIII» на «криопреципитат»; для мониторинга эффективности криопреципитата использовать концентрацию фибриногена, а не активность фактора VIII;
- при описании протокола массивной трансфузии уточнить, что для получения лечебной дозы тромбоцитов нужно пулировать 4 единицы, а для получения лечебной дозы криопреципитата — 5 единиц, выделенных из дозы цельной крови;
- привести рекомендации в соответствие с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов: концентрат протромбинового комплекса и эптаког альфа активированный;
- удалить рекомендацию использовать незарегистрированный в России концентрат фибриногена.

Заключение. Точные рекомендации по переливанию крови повысят эффективность лечения пациенток с внематочной беременностью.

Ключевые слова: внематочная (эктопическая) беременность; клинические рекомендации; кровь; переливание крови; эритроциты; тромбоциты; криопреципитат.

Как цитировать:

Похабов Д.С., Жибурт Е.Б. Проблемы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность» // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 155–160. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160>

Blood transfusion problems in the clinical recommendations “Extrauterine (ectopic) pregnancy”

Dmitrii S. Pokhabov, Evgenii B. Zhiburt

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This study aimed to assess compliance to transfusion therapy recommendations in the clinical guidelines “Extrauterine (ectopic) pregnancy” with blood transfusion standards and the achievements of evidence-based medicine in transfusiology.

THE MAIN PART: The study assessed the compliance to recommendations on transfusion therapy in the clinical guidelines “Extrauterine (ectopic) pregnancy — 2021–2022–2023 (01.07.2021)” with blood transfusion guidelines approved by the Russian Ministry of Health (laws, governmental decrees, orders of the Russian Ministry of Health, and instructions on medicines, and medical devices).

It was found that the issues of blood transfusion in the clinical recommendations “Ectopic (ectopic) pregnancy — 2021–2022–2023 (01.07.2021)” need correction on the following points:

- replace the names of obsolete blood components with current ones;
- replace obsolete blood components with modern ones;
- provide recommendations on immunohematological examination of the recipient and selection of compatible blood components;
- exclude recommendations to use the cancelled “regulatory guillotine” orders of the the Ministry of Health of Russia;
- replace the term “factor VIII concentrate” with “cryoprecipitate” and use fibrinogen concentration rather than factor VIII activity to monitor the efficiency of cryoprecipitate;
- when describing a massive transfusion protocol, clarify that four units must be pooled to obtain a therapeutic dose of platelets, and five units extracted from a dose of whole blood must be pooled to obtain a therapeutic dose of cryoprecipitate;
- bring the recommendations in accordance with the instructions for the medical use of prothrombin complex concentrate and eptacog alfa activated;
- remove the recommendation to use fibrinogen concentrates not registered in Russia.

CONCLUSIONS: Precise recommendations for blood transfusion will improve the treatment of patients with ectopic pregnancy.

Keywords: ectopic pregnancy; guidelines; blood; blood transfusion; red blood cells; platelets; cryoprecipitate.

To cite this article:

Pokhabov DS, Zhiburt EB. Blood transfusion problems in the Clinical recommendations “Extrauterine (ectopic) pregnancy”. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):155–160. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160

Received: 14.12.2022

Accepted: 02.04.2023

Published: 25.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации важны, поскольку на их основе организуется и оказывается медицинская помощь, а также разрабатывается стандарт медицинской помощи.

Стандарт медицинской помощи включает в себя усреднённые показатели частоты предоставления и кратности применения компонентов крови¹.

Клинические рекомендации определяют, какие именно компоненты крови нужно применять, с учётом 6 способов дополнительной обработки:

- лейкоредуцированные;
- патоген-редуцированные;
- микрофильтрованные;
- облучённые;
- отмытые;
- заготовленные с замещением плазмы донора добавочными растворами².

При внематочной беременности высок риск массивного кровотечения и соответственно потребность в трансфузионной терапии [1–3].

Цель исследования — оценить соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)»², утверждённых Минздравом РФ, нормативам переливания крови и достижениям доказательной медицины в сфере трансфузиологии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Авторы оценили соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)»³, утверждённых Минздравом РФ нормативам переливания крови (законы, постановления Правительства, приказы Минздрава России, инструкции к лекарственным препаратам и медицинским изделиям).

В целом, рекомендации информативны и профессиональны, как и многие нормативы по акушерству и гинекологии. Тем досаднее отдельные недостатки в сфере трансфузиологии, о которых речь пойдёт ниже.

В перечень рекомендованных лабораторных исследований входят клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, позволяющие определить

показания и оценить эффективность гемокомпонентной терапии. Однако вовсе не упомянуты обязательные иммуногематологические исследования⁴: определение фенотипа систем групп крови ABO и Rh, скрининг и идентификация нерегулярных антител к эритроцитам, не прямой антиглобулиновый тест.

При поступлении пациента в стационар рекомендовано определять «группу крови и резус-фактор», но вновь отсутствуют регламентированные: определение антигенов K, C, c, E, e, скрининг и идентификация нерегулярных антител к эритроцитам, не прямой антиглобулиновый тест.

Алгоритмы организации трансфузионной терапии с участием врача-трансфузиолога описаны верно, в отличие от многих других клинических рекомендаций [4].

При определении массивной кровопотери вряд ли уместна ссылка на отменённый норматив⁵.

Следует отредактировать яркий, но неточный тезис: «Оставаться в пределах «золотого часа». Время — вот приоритетная цель в борьбе с кровотечением, а не объём кровопотери». Чтобы «остаться в пределах часа», нужна машина времени; и вряд ли время, а не здоровье пациента может быть целью врача, и т. п.

Есть несколько ошибок в рекомендации:

«При массивной, критической кровопотере более 1500–2000 мл ... нужно как можно раньше (минуты) начать введение компонентов крови (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоциты и фактор свертывания крови VIII** в соотношении 1:1:1:1) (имеются в виду эффективные лечебные дозы)».

Недостатки эритроцитной массы:

- содержащаяся в ней плазма не только ухудшает качество хранящихся в ней эритроцитов, но и может вызвать трансфузионные реакции: аллергии, повреждение лёгких и пр.;
- наличие лейкоцитов, вызывающих риск аллоиммунизации реципиента, фебрильных трансфузионных реакций и передачи внутриклеточных вирусов, в первую очередь группы герпеса;
- короткий срок хранения, обусловленный снижающимся качеством эритроцитов, что усложняет логистику и управление запасами компонентов крови, повышает вероятность их списания.

Этих недостатков лишено переливание лейкоцелизированной эритроцитной взвеси с добавочным

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 37.

² Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», п. 88.

³ Клинические рекомендации «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)», утверждённые МЗ РФ в 2021 г.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) её компонентов».

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов» отменён постановлением Правительства РФ от 4 июля 2020 года № 986 с 1 января 2021 года.

Таблица 1. Современные технологии повышения качества компонентов крови**Table 1.** Modern technologies for improving the quality of blood components

| Технология | Компоненты крови | | | |
|-----------------------|------------------|------------|--------|----------------|
| | эритроциты | тромбоциты | плазма | криопреципитат |
| Добавочный раствор | + | + | — | — |
| Инактивация патогенов | — | + | + | + |
| Лейкодеплеция | + | + | + | + |
| Облучение | + | + | — | — |
| Аферез | + | + | + | + |
| Пулирование | — | + | + | + |
| Криоконсервирование | + | + | + | + |
| Детские дозы | + | + | + | + |

Примечание. «+» — технология применима к данному компоненту крови; «—» — технология не применима к данному компоненту (например, инактивация патогенов сегодня доступна лишь в отношении оптически прозрачных сред; соответственно, врачи могут (и мы рекомендуем) заказывать для переливания патоген-редуцированные тромбоциты и плазму, но не эритроциты; технологии инактивации патогенов в донорских эритроцитах ещё нет).

Note. "+" — the technology is applicable to this blood component; "—" — the technology is not applicable to this component (for example, pathogen inactivation is currently available only in relation to optically transparent media; accordingly, doctors can (and we recommend) order pathogen-induced platelets and plasma for transfusion, but not erythrocytes; pathogen inactivation technologies in there are no donor red blood cells yet).

раствором PAGGSM, обеспечивающее реципиентов продуктом наивысшего качества со сроком хранения 49 суток [5, 6].

Риск трансфузионных реакций и повышенной заболеваемости, связанной с трансфузиями, обуславливает необходимость как надлежащего принятия решений о переливаниях крови, так и использование современных технологий переливания крови (табл. 1).

Именно поэтому в локальных нормативных актах и приказах на станцию переливания крови (СПК) лучше использовать современные компоненты крови (табл. 2).

Единственное показание к введению фактора свертывания крови VIII — восполнение дефицита этого белка у пациентов с гемофилией А. Скорее всего, авторы текста стандарта имели в виду криопреципитат.

Действительно, криопреципитат был получен в 1965 году, и его использовали как источник фактора VIII. В настоящее время все российские пациенты с гемофилией получают соответствующий лекарственный препарат фактора VIII, криопреципитат для них не используется. Показание к применению криопреципитата — коррекция гипофибриногенемии [7, 8].

Неверен тезис: «имеются в виду эффективные лечебные дозы» о соотношении переливаемых компонентов крови 1:1:1:1. Во-первых, эффективность лечебной дозы невозможно оценить при её назначении. Во-вторых, что более важно, имеются в виду компоненты (единицы), выделенные из дозы цельной крови.

Единицы эритроцитов и плазмы действительно представляют собой «лечебные дозы». Единицы тромбоцитов и криопреципитата — условные величины, дозы,

выделенные из цельной крови. Для получения лечебной дозы тромбоцитов нужно пулировать 4 единицы, выделенные из дозы цельной крови, а для получения лечебной дозы криопреципитата — пулировать 5 единиц, выделенных из дозы цельной крови.

При активации протокола массивной трансфузии отделение переливания крови доставит:

- 4 дозы эритроцитов;
- 4 дозы плазмы;
- 1 лечебную дозу тромбоцитов;
- 1 дозу пулированного криопреципитата.

Ошибочна рекомендация использовать компоненты крови в соответствии с Приказом МЗ РФ № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови» от 25 ноября 2002 г.⁶

Таблица 6 вновь путает фактор свёртывания крови VIII и криопреципитат. При назначении криопреципитата проводят мониторинг концентрации и активности фибриногена, а не фактора VIII.

В этой же таблице:

а) упомянуты два «фантастических» компонента крови: «тромбоцитарная масса» и «тромбоконцентрат»; их нет среди 11 регламентированных в России видов концентратов донорских тромбоцитов⁷;

⁶ Постановлением Правительства РФ от 4 июля 2020 года № 986 отменён с 1 января 2021 года.

⁷ Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и её компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

Таблица 2. Современные компоненты донорской крови**Table 2.** Modern components of donated blood

| Компоненты крови | Современные трансфузионные среды |
|------------------|---|
| Эритроциты | Эритроцитная взвесь, лейкодеплецированная |
| Плазма | Свежемороженая плазма (СЗП), патоген-редуцированная |
| Тромбоциты | Концентрат тромбоцитов, пулированный или аферезный, в добавочном растворе, лейкодеплецированный, патоген-редуцированный |
| Фибриноген | Криопреципитат пулированный, патоген-редуцированный |

б) дозировка и рекомендация по введению концентрата протромбинового комплекса противоречат инструкции к препарату;

в) следует указать, что введение фактора свёртывания крови VII рекомендовано «офф лейбл». При этом в инструкции к препарату особо отмечено, что: 1) не следует одновременно вводить концентраты протромбинового комплекса (активированные или неактивированные) и эптаког альфа [активированный]; 2) возможность комбинированного применения антифибринолитиков и эптакога альфа [активированного] не изучалась; 3) при применении эптакога альфа [активированного] нельзя полностью исключить риск системной активации свёртывания крови у больных, страдающих заболеваниями, предрасполагающими к развитию ДВС-синдрома.

В таблице 7:

- вновь рекомендованы несуществующие «тромбоцитарная масса» и «тромбоконцентрат»;
- гипофибриногению рекомендовано корректировать незарегистрированным в России концентратом фибриногена и концентратом фактора VIII, что противоречит как здравому смыслу, так и инструкции к препарату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)» нуждаются в коррекции, а именно:

- необходимо заменить устаревшие компоненты крови современными;
- рекомендовать иммуногематологическое обследование реципиента и подбор совместимых компонентов крови;
- исключить рекомендации использовать отменённые «регуляторной гильотиной» приказы Минздрава России;
- заменить термин «концентрат фактора VIII» на «криопреципитат»; для мониторинга эффективности криопреципитата использовать концентрацию фибриногена, а не активность фактора VIII;
- при описании протокола массивной трансфузии уточнить, что для получения лечебной дозы тромбоцитов нужно пулировать 4 единицы, а для получения лечебной дозы криопреципитата — 5 единиц, выделенных из дозы цельной крови, и применять лечебные дозы эритроцитной взвеси, СЗП, концентрата тромбоцитов и криопреципитата в соотношении 4:4:1:1;
- привести рекомендации в соответствии инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов: концентрат протромбинового комплекса и эптаког альфа активированный;
- удалить рекомендацию использовать незарегистрированный в России концентрат фибриногена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stabile G., Mangino F.P., Romano F., Zinicola G., Ricci G. Ectopic Cervical Pregnancy: Treatment Route // *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56, N. 6. P. 293. doi: 10.3390/medicina56060293
2. Федоров А.А., Сопова Ю.И., Попов А.А., и др. Диагностика и лечение эктопической интрамуральной беременности: клинический случай // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020. Т. 20, № 5. С. 7478. doi: 10.17116/rosakush20202005174
3. Стрижаков А.Н., Оленев А.С., Латышкевич О.А., и др. Эктопическая беременность в рудиментарном роге матки // *Акушерство и гинекология*. 2021. Т. 5. С. 212–218. doi: 10.18565/aig.2021.5.212-218
4. Похабов Д.С., Кузьмин Н.С., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Детская трансфузиология и современные компоненты крови в российских нормативных документах // *Справочник заведующего КДЛ*. 2022. Т. 11. С. 47–58.
5. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России) // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019. Т. 14, № 4. С. 4–11. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.29.78.001
6. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Повреждение эритроцитов при хранении и его профилактика // *Трансфузиология*. 2020. Т. 21, № 4. С. 325–336.
7. Чегодамов И.Г., Федотов П.А., Шестаков Е.А., Мамадалиев Д.М., Жибурт Е.Б. Применение криопреципитата при острой массивной кровопотере // *Трансфузиология*. 2019. Т. 20, № 1. С. 49–54.
8. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Давыдова Л.Е., и др. Спорное и бесспорное в рекомендациях по переливанию криопреципитата // *Трансфузиология*. 2020. Т. 21, № 3. С. 269–276.

REFERENCES

1. Stabile G, Mangino FP, Romano F, Zinicola G, Ricci G. Ectopic Cervical Pregnancy: Treatment Route. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6):293. doi: 10.3390/medicina56060293
2. Fedorov AA, Sopova Yul, Popov AA, et al. Diagnostics and treatment of ectopic intramural pregnancy: a clinical case. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):7478. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush20202005174
3. Strizhakov AN, Olenov AS, Latyshkevich OA, et al. Ectopic pregnancy in the rudimentary horn of the uterus. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;5:212–218. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2021.5.212-218
4. Pokhabov DS, Kuzmin NS, Madzaev SR, Shestakov EA, Zhiburt EB. Pediatric transfusiology and modern blood components in Russian regulatory documents. *Spravochnik Zaveduyushchego Kliniko-diagnosticskoi Laboratorii*. 2022;11:47–58. (In Russ).
5. Shevchenko YuL, Karpov OE, Zhiburt EB. Blood transfusion: history and modernity (on the 100th anniversary of blood transfusion in Russia). *Bulletin of the Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2019;14(4):4–11. (In Russ). doi: 10.25881/BPNMSC.2020.29.78.001
6. Kuznetsov SI, Averyanov EG, Shestakov EA, Zhiburt EB. Red blood cells storage lesion and its prevention. *Transfusiology*. 2020;21(4):325–336. (In Russ).
7. Chemodanov IG, Fedotov PA, Shestakov EA, Mamadaliev DM, Zhiburt EB. The use of cryoprecipitate in acute massive blood loss. *Transfusiology*. 2019;20(1):49–54. (In Russ).
8. Kuznetsov SI, Averyanov EG, Davydova LE, et al. Controversial and indisputable in the recommendations for the cryoprecipitate transfusion. *Transfusiology*. 2020;21(3):269–276. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Жибурт Евгений Борисович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой трансфузиологии;
адрес: 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-6266>;
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Похабов Дмитрий Сергеевич, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>;
e-mail: doctor01@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Evgenii B. Zhiburt**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of blood transfusion;
address: 70 Nizhnyaya Pervomayskaya Str., Moscow, 105203;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-6266>;
e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Dmitrii S. Pokhabov, post-graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>;
e-mail: doctor01@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author