ПРОБЛЕМА ГИПОФИБРИНОГЕНЕМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Умаров Г.М., Шестаков Е.А., Федык О.В., Жибурт Е.Б.*
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_4_59

Резюме. Обоснование: гипофибриногенемия (низкая концентрация фибриногена в крови) препятствует надлежащему свёртыванию крови, что приводит к повышенному риску кровотечений.

Цель: выявить частоту гипофибриногенемии, её клинические проявления и особенности трансфузионной терапии пациентов с гипофибриногенемией в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы: ретроспективно, по материалам электронных медицинских карт, изучена частота гипофибриногенемии (концентрация фибриногена ≤1,5 г/л), её клинические проявления и особенности переливания компонентов крови пациентам с гипофибриногенемией в стационаре Пироговского Центра в 2025 г.

Результаты: среди 43987 пациентов гипофибриногенемию зарегистрировали у 42 человек, в том числе у 26 (62 %) женщин. Летальный исход зафиксирован у 2 (4,76 %) пациентов с гипофибриногенемией и, значительно реже, у 15 (0,03 %) пациентов без гипофибриногенемии (p<0,001). У 35 (83 %) пациентов гипофибриногенемия регистрировалась однократно. Количество определений гипофибриногенемии прямо коррелирует с максимумами МНО и АЧТВ и обратно – с минимумами гематологических показателей. Доля реципиентов гемокомпонентов среди пациентов с гипофибриногенемией составила на 22,4 % больше, чем среди пациентов без гипофибриногенемии (p<0,001). Средство коррекции гипофибриногенемии – криопреципитат. В Пироговском Центре его принято назначать при кровотечении у пациентов с концентрацией фибриногена менее 1,5 г/л. Всего в 2025 г. 35 доз криопреципитата перелиты 3 пациентам.

Заключение: в 2025 г. Пироговском Центре гипофибриногенемию выявили у 0,1% пациентов стационара. Гипофибриногенемия связана с увеличением внутригоспитальной летальности и частоты назначения гемотрансфузионной терапии. В ряде случаев гипофибриногенемия является случайной находкой, не влияющей на течение основного заболевания и не требующей отдельных мероприятий. Для оценки клинической значимости гипофибриногенемии надлежит использовать вязкоупругие тесты. Донорский криопреципитат остаётся средством первой линии коррекции гемостаза при гипофибриногенемическом кровотечении.

Ключевые слова: кровь, фибриноген, гипофибриногенемия, переливание крови, криопреципитат.

THE PROBLEM OF HYPOPHIBRINOGENEMIA IN CLINICAL PRACTICE

Umarov G.M., Shestakov E.A., Fedyk O.V., Zhiburt E.B.*
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Rationale: Hypofibrinogenemia (low fibrinogen concentration in the blood) interferes with proper blood clotting, leading to an increased risk of bleeding.

Objective: To determine the incidence of hypofibrinogenemia, its clinical manifestations, and the specifics of transfusion therapy for patients with hypofibrinogenemia in a multidisciplinary hospital.

Methods: A retrospective study, using electronic medical records, examined the incidence of hypofibrinogenemia (fibrinogen concentration ≤1.5 g/L), its clinical manifestations, and the specifics of blood component transfusion in patients with hypofibrinogenemia at the Pirogov Center in 2025.

Results: Among 43,987 patients, hypofibrinogenemia was recorded in 42 patients, including 26 (62%) women. Fatal outcomes were recorded in 2 patients (4.76%) with hypofibrinogenemia and, significantly less frequently, in 15 patients (0.03%) without hypofibrinogenemia (p<0.001). Hypofibrinogenemia was recorded once in 35 patients (83%). The number of hypofibrinogenemia determinations directly correlates with the INR and APTT maxima and vice versa – with the minima of hematological parameters. The proportion of transfusion recipients among patients with hypofibrinogenemia was 22.4% higher than among patients without hypofibrinogenemia (p<0.001). Cryoprecipitate is a drug for the correction of hypofibrinogenemia. At the Pirogov Center, it is commonly prescribed for bleeding in patients with a fibrinogen concentration of less than 1.5 g/L. In 2025, a total of 35 units of cryoprecipitate

Conclusion: In 2025, hypofibrinogenemia was detected in 0.1% of hospitalized patients at the Pirogov Center. Hypofibrinogenemia is associated with increased in-hospital mortality and the frequency of blood transfusion therapy. In some cases, hypofibrinogenemia is an incidental finding that does not affect the course of the underlying disease and does not require specific interventions. Viscoelastic testing should be used to assess the clinical significance of hypofibrinogenemia. Donor cryoprecipitate remains the first-line treatment for hemostasis correction in hypofibrinogenemic bleeding.

Keywords: blood, fibrinogen, hypofibrinogenemia, blood transfusion, cryoprecipitate.

Введение

Гипофибриногенемия (низкая концентрация фибриногена в крови) препятствует надлежащему свёртыванию крови, что приводит к повышенному риску кровотечений. Причиной могут быть наследственные дефициты или приобретенные состояния, например, массивное послеродовое кровотечение. Лечение часто включает восполнение фибриногена с помощью криопреципитата [1–3]. Показанием к введению криопреципитата полагают кровотечение у пациентов с концентрацией фибриногена менее 1,5 г/л (в акушерской практике – менее 2 г/л) [4–6].

Цель исследования: выявить частоту гипофибриногенемии, её клинические проявления и особенности трансфузионной терапии пациентов с гипофибриногенемией в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Ретроспективно, по материалам электронных медицинских карт, изучена частота гипофибриногенемии (концентрация фибриногена ≤1,5 г/л), её клинические проявления и особенности переливания компонентов крови пациентам с гипофибриногенемией в стационаре Пироговского Центра в 2025 г.

Оценили пол, возраст, диагноз, продолжительность и исход лечения в стационаре, количество измерений фибриногена вообще и, отдельно – с низкой концентрацией, минимальные концентрации гемоглобина и тромбоцитов, максимальные значения международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также переливание компонентов донорской и аутологичной крови.

* e-mail: zhiburteb@pirogov-center.ru

Результаты оценили с использованием описательных статистик, непараметрического $\chi 2$-критерия, отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ 95%), корреляционого анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

В 2025 г. среди 43987 пациентов стационара Пироговского Центра гипофибриногенемию зарегистрировали у 42 человек, в том числе у 26 (62%) женщин (Табл. 1).

Профиль основного заболевания у пациентов с гипофибриногенемией:

- Ортопедия/травматология – 15,
- Злокачественная опухоль – 12,
- Патология ЖКТ – 5,
- Кардиохирургия – 3,
- Эпилепсия – 3,
- Другое (эндометриоз, катаракта, синусит, инсульт) – 4.

1 пациент поступил с массивным кровотечением, у 28 выполняли хирургические операции, ещё двоим – трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Летальный исход зафиксирован у 2 (4,76%) пациентов с гипофибриногенемией и, значительно реже, у 15 (0,03 %) пациентов без гипофибриногенемии (ОШ = 146,43, ДИ 95% от 32,42 до 661,31, χ^2 = 242,77, p<0,001).

Возраст пациентов отрицательно коррелировал с минимальной концентрацией гемоглобина, а количество дней лечения – с минимальной концентрацией тромбоцитов. Со сроком лечения прямо коррелирует количество измерений концентрации фибриногена, но не количество определений низкой концентрации фибриногена. Минимальные концентрации гемоглобина и тромбоцитов прямо коррелируют с максимальным значением МНО.

Количество определений гипофибриногенемии прямо коррелирует с максимумами МНО и АЧТВ и обратно – с минимумами гематологических показателей (Табл. 2).

У 35 (83%) пациентов гипофибриногенемия регистрировалась однократно. У 2 (5%) пациентов фибриноген определяли дважды, в обоих случаях – в низкой концентрации. Трижды гипофибриногенемию регистрировали из 8 определений фибриногена у гематологического пациента, переведенного в инфекционную больницу из-за острого вирусного гепатита С. Наконец, 4 определения гипофибриногенемии (из 6 и 5 измерений концентрации фибриногена) зарегистрировали у 2 пациентов с фатальным массивным кровотечением.

Доля реципиентов гемокомпонентов среди пациентов с гипофибриногенемией составила на 22,4% больше, чем среди пациентов без гипофибриногенемии (ОШ = 22,16, ДИ 95% от 10,85 до 45,29, χ^2 = 151,52, p<0,001) (Табл. 3).

Двум пациентам с гипофибриногенемией выполнены реинфузии аутологичных эритроцитов.

Табл. 1. Характеристики пациентов с гипофибриногенемией

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Квартиль	
			Нижний	Верхний
Возраст, лет	54	15	43	68
Срок лечения в стационаре, дни	11	10	6	14
Измерений фибриногена, ед.	4,8	6,8	2	5
Измерений фибриногена с низким результатом, ед.	1,3	0,7	1	1
Минимум				
Концентрация фибриногена, г/л	0,73	0,43	0,40	1,0
Концентрация гемоглобина, г/л	103	25	85	121
Концентрация тромбоцитов, 10^9/л	136	79	80	185
Максимум				
МНО, ед.	1,55	0,71	1,22	1,48
ТВ, сек	31,4	33,3	19,3	26,9
АЧТВ, сек	41,3	25,5	30	40,5

Табл. 2. Некоторые корреляционые связи показателей обследования пациентов с гипофибриногенемией

Пара показателей		r	p
Возраст	Гемоглобин, минимум	-0,330	0,033
Дней лечения	Тромбоциты, минимум	-0,355	0,021
Измерений фибриногена, ед.	Дней лечения	0,471	0,002
	Гемоглобин, минимум	-0,450	0,005
	Тромбоциты, минимум	-0,412	0,007
	МНО, максимум	0,377	0,015
Измерений фибриногена с низким результатом, ед.	Гемоглобин, минимум	-0,423	0,003
	Тромбоциты, минимум	-0,343	0,026
	МНО, максимум	0,739	<0,001
	АЧТВ, максимум	0,407	0,008
Гемоглобин, минимум	Тромбоциты, минимум	0,536	<0,001
	МНО, максимум	- 0,536	<0,001
Тромбоциты, минимум	МНО, максимум	0,482	0,001
АЧТВ, максимум	МНО, максимум	0,479	0,002
	ТВ, максимум	0,410	0,009

Средство коррекции гипофибриногенемии – криопреципитат . В Пироговском Центре его принято назначать при кровотечении у пациентов с концентрацией фибриногена менее 1,5 г/л [7–9]. Всего в 2025 году 35 доз криопреципитата перелиты 3 пациентам.

По 15 доз криопреципитата перелито 2 хирургическим пациентам с онкопатологией и острым массивным кровотечением при концентрации фибриногена 0,40 и 0,51 г/л.

Еще 5 доз перелили пациенту Н., при продолжающемся массивном кровотечении и быстром снижении концентрации фибриногена с 2,17 до 1,57 г/л. После комплексного лечения, спустя 8 дней пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Табл. 3. Трансфузионная терапия пациентам с гипофибриногенемией и без неё в Пироговском Центре в 2025 г.

Группа	Эритроциты		Тромбоциты		Плазма		Криопреципитат		Всего	
	Дозы	Реципиенты	Дозы	Реципиенты	Дозы	Реципиенты	Дозы	Реципиенты	Дозы	Реципиенты, n (%)
Гипофибриногенемия	42	8	21	5	36	5	30	2	129	10 (23,8)
Без гипофибриногенемии	949	386	676	169	181	45	5	1	1811	611 (1,4)
Итого	991	394	697	174	217	50	35	3	1940	621

Обсуждение

Фибриноген - третий из самых распространенных белков плазмы после альбумина и иммуноглобулинов [10; 11]. Нормальные показатели варьируют и обычно составляют 2–4,5 г/л. Он вырабатывается в печени и является основным субстратом для тромбина. Образующийся фибрин полимеризуется в протофибриллы, которые сшиваются фактором свертывания крови XIIIa.

В неконвертированной форме фибриноген способствует агрегации тромбоцитов, связывая гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на разных тромбоцитах, и является белком острой фазы. Кроме того, он участвует в связывании тромбина с несубстратными молекулами и фибринолизе.

Распад сшитых молекул фибрина приводит к образованию обнаруживаемых димеров D-доменов (D-димеров) и продуктов деградации, связанных с X-белком, что является объективным свидетельством значительного образования тромбов у пациента.

Низкий уровень фибриногена наблюдается у пациентов с нарушением его синтеза из-за печеночной недостаточности, а также у пациентов с кровопотерей или гемодилюцией [12].

Клиницисту надлежит быть готовым встретиться с приобретённой, врождённой или ложной гипофибриногенемией.

Приобретенная гипофибриногенемия чаще всего возникает из-за гемодилюции и потребления факторов свертывания крови. Активное восполнение запасов фибриногена стало одним из основных принципов современной терапии массивных кровотечений. Вопрос о том, какой метод определения уровня фибриногена у пациента является оптимальным, остается спорным, особенно в случае приобретенной дисфибриногенемии, которая может иметь серьезные терапевтические последствия в зависимости от выбранного метода количественной оценки [13].

Врожденные нарушения фибриногена — это редкие патологии системы гемостаза, к которым относятся афибриногенемия, гипофибриногенемия, дисфибриногенемия и гиподисфибриногенемия. Фенотипические проявления могут быть различными: у пациентов может не быть никаких симптомов, либо они могут страдать от кровотечений или тромбозов. Большинство врожденных нарушений фибриногена обнаруживаются случайно. Для лечения кровотечений используется концентрат фибриногена, а для лечения тромботических осложнений чаще всего применяется низкомолекулярный гепарин [14].

Врожденная недостаточность фибриногена - редкое наследственное заболевание, характеризующееся количественными (афибриногенемия, гипофибриногенемия) или качественными (дисфибриногенемия, гиподисфибриногенемия) нарушениями в выработке фибриногена. Несмотря на то, что нарушения свертываемости крови обычно сопровождаются кровотечениями, все чаще признается парадоксальный риск как артериального, так и венозного тромбоза. Предполагаемые механизмы включают нарушение выведения тромбина из-за недостаточного образования фибрина и структурные нарушения в фибриновых сгустках, которые способствуют высвобождению тромбина в кровоток или препятствуют фибринолизу. При афибриногенемии отсутствие фибриногена приводит к повышенному содержанию свободного тромбина в крови, а при дисфибриногенемии структурные нарушения в фибриногене повышают риск тромбоза. Внутренние факторы, такие как определенные варианты фибриногена (например, Dusart, Bordeaux), изменяют структуру фибрина и нарушают взаимодействие тромбина и плазмина, способствуя аномальному образованию тромбов и снижая фибринолиз. Соматические протромботические мутации могут еще больше повышать риск тромбоза. Кроме того, приобретенные факторы, в том числе заместительная терапия фибриногеном, хирургические вмешательства, травмы, беременность и обездвиженность, являются признанными внешними факторами риска [15].

Известно о ложном снижении концентрации фибриногена, в частности у пациентов, получающих прямые ингибиторы тромбина (аргатробан) [16].

Заключение

В 2025 г. Пироговском Центре гипофибриногенемию выявили у 0,1% пациентов стационара. Гипофибриногенемия связана с увеличением внутригоспитальной летальности и частоты назначения гемотрансфузионной терапии. В ряде случаев гипофибриногенемия является случайной находкой, не влияющей на течение основного заболевания и не требующей отдельных мероприятий. Для оценки клинической значимости гипофибриногенемии надлежит использовать вязкоупругие тесты. Донорский криопреципитат остаётся средством первой линии коррекции гемостаза при гипофибриногенемическом кровотечении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. [Shevchenko YL, Karpov OE, Zhiburt EB. Blood transfusion: history and modernity (on the 100th anniversary of blood transfusion in Russia). Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2019; 14(4): 4-11. (In Russ.)] doi: 10.25881/BPNMSC.2020.29.78.001.
2. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. Менеджмент крови пациента. 2-е издание. – М.: Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, 2021. – 121 с. [Zhiburt EB, Madzaev SR, Shestakov EA. Patient blood management. 2nd edition. M.: Pirogov National Medical and Surgical Center, 2021. (In Russ.)]
3. Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т.64. – №1. – С.16-20. [Zhiburt EB, Chemodanov IG, Shestakov EA. Cryoprecipitate production in Russia: past, present and future. Gematologiya i Transfuziologiya. 2019; 64(1): 16-20. (In Russ.)]
4. Жибурт Е.Б., Хамитов Р.Г., Шестаков Е.А. и др. О протоколе массивной трансфузии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2025. – Т.20. – №4. – С.129-135. [Zhiburt EB, Khamitov RG, Shestakov EA, et al. On the protocol of massive transfusion. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2025; 20(4): 129-135. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2025_20_4_129.
5. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. и др. Медицинская и экономическая эффективность ограничительной стратегии переливания крови // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2015. – Т.10. – №1. – С.100-102. [Zhiburt EB, Madzaev SR, Shestakov EA. Medical and cost-effectiveness of a restrictive blood transfusion strategy. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2015; 10(1): 100-102. (In Russ.)]
6. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т.3. – №1. – С.14-21. [Shevchenko YL, Zhiburt EB, Shestakov EA. The implementation of a blood-saving ideology in the practice of the Pirogov Center. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I.Pirogova. 2008; 3(1): 14-21. (In Russ.)]
7. Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Шалыгин Л.Д., Жибурт Е.Б. 20 лет службы крови Пироговского Центра // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. –2023. – Т.18. – №2. – С.15-20. [Pokhabov DS, Shestakov EA, Shalygin LD, Zhiburt EB. 20 years of blood service at the Pirogov Center. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2023; 18(2): 15-20. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2023_18_2_15.
8. Кузнецов С.И., Шестаков Е.А., Гусаров В.Г. и др. Переливание крови в госпитале COVID-19 // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т.16. – №4. – С.74-77. [Kuznetsov SI, Shestakov EA, Gusarov VG, et al. Blood transfusion in a COVID-19 hospital. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2021; 16(4): 74-77. (In Russ.)]. doi: 10.25881/20728255_2021_16_4_74.
9. Жибурт Е.Б., Хамитов Р.Г., Шестаков Е.А. и др. Трансфузионная коррекция гемостаза в клинических рекомендациях «Острый промиелоцитарный лейкоз» // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2026. – №1. – С.69-75. [Zhiburt EB, Khamitov RG, Shestakov EA, et al. Transfusion correction of hemostasis in clinical guidelines "Acute promyelocytic leukemia". Tromboz, gemostaz i reologiya. 2026; 1: 69-75. (In Russ.)] doi: 10.25555/THR.2026.1.1182.
10. Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Гусаров В.Г. и др. Научное обоснование совершенствования клинического применения альбумина в многопрофильной клинике // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т.19. – №4. – С.68-73. [Pokhabov DS, Shestakov EA, Gusarov VG, et al. Scientific justification for the use of albumin in a multidisciplinary clinic. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2024; 19(4): 68-73. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2024_19_4_68.
11. Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Мельниченко В.Я. и др. Научное обоснование применения иммуноглобулина в многопрофильной клинике // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2025. – Т.20. – №2. – С.57-60. [Pokhabov DS, Shestakov EA, Melnichenko VYa, et al. Scientific justification for the use of immunoglobulin in a multidisciplinary clinic. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2025; 20(2): 57-60. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2025_20_2_57.
12. Жибурт Е.Б., Гильмутдинова И.Р., Кузьмин Н.С. Побочное действие лекарств на кроветворение и гемостаз. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2015. – 86 с. [Zhiburt EB, Gilmutdinova IR, Kuzmin NS. Side effects of drugs on hematopoiesis and hemostasis. – M.: Pirogov National Medical and Surgical Center, 2015. (In Russ.)]
13. Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. J Blood Med. 2016; 7: 217-225. doi: 10.2147/JBM.S90693.
14. Bor MV. Congenital fibrinogen disorders. Ugeskr Laeger. 2024; 186(1): V04230274. Danish. doi: 10.61409/V04230274.
15. Mohsenian S, Casini A, Peyvandi F. The thrombotic paradox in congenital fibrinogen deficiencies: from pathophysiology to practice. Res Pract Thromb Haemost. 2025; 9(5): 102979. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102979.
16. Maier CL, Barker NA, Sniecinski RM. Falsely Low Fibrinogen Levels in COVID-19 Patients on Direct Thrombin Inhibitors. Anesth Analg. 2020; 131(2): e117-e119. doi: 10.1213/ANE.0000000000004949.