

БЕСКРОВНАЯ ХИРУРГИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Член-корр. РАМН, проф. А.С.Ермолов, проф. В.Б.Хватов
НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, г. Москва**

Основная доктрина современной хирургии и трансфузиологии заключается в том, что инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери при обширных хирургических вмешательствах должна быть направлена на наиболее полное сохранение собственной крови больного и минимальное использование компонентов донорской крови, то есть стремиться к «бескровной хирургии» (Б.А. Константинов, А.А. Рагимов, С.А. Дадвани, 2000). Для ее внедрения необходимо решить две принципиальные задачи – максимально минимизировать интра- и послеоперационную кровопотерю с помощью различных кровесберегающих технологий, препятствуя развитию постгеморрагической анемии, и использовать альтернативы аллогемотрансфузиям при ее возникновении (Ю.В.Таричко, 2003). Научно обоснованы различные методы сбережения крови: интраоперационная гемодилуция, предоперационный сбор крови, интраоперационная аутоотрансфузия (реинфузия), послеоперационная аутоотрансфузия, а также применение фармакологических средств, стимулирующих кроветворение. Такой подход широко обсуждался на различных отечественных конференциях, посвященных методам сбережения крови в хирургии (Москва, 1998, 1999, 2001, 2002). 12-14 мая 2003 года в г. Сочи проходил Всероссийский научно-практический симпозиум «Бескровная хирургия: новые направления в хирургии, анестезиологии и трансфузиологии». Последние достижения этого эффективно развивающегося направления в медицине опубликованы – «БЕСКРОВНАЯ ХИРУРГИЯ: новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии» (под редакцией проф. Ю.В.Таричко), М, Центр образовательной литературы, 2003, 232 С. В целях дальнейшего совершенствования работы по этим проблемам, своевременного обобщения материалов и их реализации, Симпозиум рекомендовал создать Всероссийскую ассоциацию «Бескровная Хирургия», объединяющую хирургов, анестезиологов и трансфузиологов, тесное сотрудничество которых позволит гораздо шире применять различные безопасные методики при оперативном вмешательстве без использования донорской крови. Базовой основой такого предложения является широкая сеть лечебных учреждений страны активно внедряющих в практическую хирургию но-

вую идеологию, связанную с гемотрансфузионным пособием: Российский научный центр хирургии РАМН, Центр сердечно-сосудистой хирургии «Лосинный остров», НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН, Клинический Центр ММА им. И.М.Сеченова, НИИ грудной хирургии им. И.М.Сеченова, Военно-медицинская академия, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Государственная педиатрическая медицинская академия (С/Петербург), Гематологический научный центр РАМН, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, НИИ общей реаниматологии РАМН, научно-исследовательский комплекс хирургии крови РАМН, Центральный Институт травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, Петрозаводский государственный университет, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Тверская государственная медицинская академия, НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ и другие.

По определению А.П. Зильбера (1999), совокупность различных методов и принципов, направленные на отказ от аллогемотрансфузий и максимальное сбережение собственной крови оперируемого больного, объединены в понятие «бескровная хирургия». С 80-х годов прошлого столетия в США и Европе были организованы первые центры бескровной хирургии, которые разрабатывали и использовали различные программы, направленные на сбережение крови и развитие бескровной медицины. В Москве более 10 лет данной проблемой активно занимается Центр сердечно-сосудистой хирургии «Лосинный остров» МПС РФ, кафедра госпитальной хирургии Российского университета дружбы народов (Москва), возглавляемые профессором Ю.В.Таричко. Обнаружены многие преимущества этого направления – предотвращение передачи опасных вирусных инфекций, уменьшение числа гнойно-септических осложнений, сокращение сроков пребывания больных на хирургической койке, снижение финансовых затрат, разработка и внедрение новой аппаратуры и лекарственных препаратов.

Настоящее сообщение посвящено анализу состояния проблемы бескровной хирургии в отечественной медицине.

В повышение качества профилактической и лечебной помощи населению значительная роль принадлежит трансфузионной медицине (В.Б.Хватов, 2002, А.А.Рагимов, 2003). Характер и тяжесть заболевания, объем и длительность оперативного вмешательства, наркоз, степень тяжести кровопотери определяют необходимость внедрения целенаправленной индивидуальной трансфузионной терапии (П.Г.Брюсов, 1997; В.А.Гологорский, 1999;

Б.А.Константинов, А.А.Рагимов, С.А.Дадвани, 2000; А.И.Воробьев, В.М.Городецкий, Е.М.Шулутко, С.А.Васильев, 2001; Е.Б.Жибурт, 2002.). Массовым «потребителем» такого лечения являются больницы скорой медицинской помощи, в которые обращается каждый третий житель России (А.С.Ермолов, В.Б.Хватов, Е.Н.Кобзева, 2002). Снижение донорского движения, тяжелая эпидемическая обстановка с гемотрансмиссивными инфекциями (Ю.Л.Шевченко, Е.Б.Жибурт, Н.Б.Серебряная, 1998; Т.В.Голосова, Т.А.Туполева, А.В.Сомова, 2000,) аллоиммунизация и иммунодефицитное действие (Ю.С.Суханов, 1999; Е.Б.Жибурт, 2002) донорской крови определило необходимость внедрения методов бескровной хирургии в практическое здравоохранение. (А.П.Зильбер, 1999; Б.А.Константинов и соавт., 2000; С.Х.Уразов, Н.И.Афонин, А.С.Ермолов и соавт., 2001; А.С.Ермолов и соавт., 2002; Ю.В.Таричко, 2003).

По нашему мнению можно предложить обобщенную характеристику этих тенденций в хирургической практике. **Бескровная хирургия – комплекс кровосберегающих медицинских технологий, используемых для повышения эффективности лечения хирургических больных и предупреждения распространения гемотрансмиссивных инфекций и посттрансфузионных осложнений.** Развитие этого направления в медицине определяется уровнем внедрения ее составляющих: хирургической, анестезиологической, трансфузиологической (трансфузионной), фармакологической, правовой, экономической и организационной.

Рассмотрим основные составляющие бескровной хирургии (рис.1): **ХИРУРГИЧЕСКАЯ** – активное внедрение принципа минимальной травматизации тканей за счет выбора характера и техники оперативного вмешательства (применение малоинвазивных – эндоскопических и эндоваскулярных операций) и способов остановки кровотечения; широкое использование современной коагулирующей техники и местных коагулирующих средств; **АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ** – активное внедрение

принципа упреждающей и адекватной аналгезии (коррекция операционного стресса), управляемая гипотензия и нормоволемическая гемодилуция, контроль и стабилизация систем гемостаза и микроциркуляции; **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ** – управление гемопоэзом, системой гемостаза и микроциркуляции; **ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКАЯ (ТРАНСФУЗИОННАЯ)** – внедрение программ индивидуальной аутогемотрансфузионной терапии и целенаправленное использование инфузионно-трансфузионного пособия с учетом объема, степени и темпа острой кровопотери. Этот раздел бескровной хирургии требует перестройки организации Службы Крови стационара – создание аутогемотрансфузионного потенциала лечебного учреждения, активное развитие и внедрение клинической трансфузиологии в хирургическую практику. □

Аутогемотрансфузионный потенциал лечебного учреждения – это совокупность способов, средств и медицинского персонала, мобилизованных для получения аутокрови и ее компонентов, используемых для проведения индивидуальной, целенаправленной и эффективной аутотрансфузионной терапии больным и пострадавшим.

Существует два источника получения аутокрови – циркулирующая (венозная) и излившаяся кровь больного – «полостная», «раневая», «дренажная» и «перфузат АИКа». Это определяет **три основных способа (метода) получения аутотрансфузионных сред – предоперационное резервирование аутокрови** (предоперационная донация), **интраоперационное резервирование аутокрови** (острая нормоволемическая гемодилуция) и **реинфузия аутокрови** (традиционная, аппаратная, интра- и послеоперационная). Первые два способа обеспечивают получение венозной аутокрови и ее компонентов и их применяют только в плановой хирургии. Для реинфузии используют излившуюся (изливающаяся) аутокровь и ее компоненты и применяют как в плановой, так и, особенно, в экстренной хирургии для целенаправленной коррекции клеточного и плазменного гомеостаза у больных и пострадавших. С помощью этих методов получают различные аутотрансфузионные среды: неразделенную и разбавленную аутокровь, плазму, клеточный компонент аутокрови (концентрат эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), эритромассу, эритроцель, отмытые эритроциты, криоконсервированные эритроциты, лейко-концентрат, тромбоцитоконцентрат, криопреципитат (рис. 2).

Рисунок 1. **ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ БЕСКРОВНОЙ ХИРУРГИИ:**

ХИРУРГИЧЕСКАЯ

Принцип минимальной травматизации тканей – выбор характера и техники оперативного вмешательства и остановки кровотечения.

Малоинвазивные операции - Эндоскопические и Эндоваскулярные.

Современная коагулирующая техника : микроволновый коагулирующий скальпель, лазерный скальпель, аргано-лучевой коагулятор, струйный водный диссектор

Местные коагулирующие средства: губка, желатин – гелфам и спонгостан, абсорбируемый коллаген - авитен, целлюлоза – сургичесель, фибриновый клей, тромбоцитарный гель, костный воск, тампоны с ЭАКК, адреналином, транексамовой кислотой, тромбином.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

Коррекция операционного стресса – принцип упреждающей и адекватной анестезии.

Управляемая гипотензия и нормоволемическая гемодилюция

Адаптационная гипокситерапия

Кровезаменители с кислородно-транспортной функцией (перфторан, модифицированный гемоглобин)

Контроль и нормализация систем гемостаза и микроциркуляции

Сокращение объема крови, извлекаемого для анализа

ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

Программы индивидуальной Аутогемотрансфузионной Терапии

Источники Аутогемотрансфузионного Потенциала: циркулирующая венозная и излившаяся кровь больного

Способы получения аутогемотрансфузионных сред: Предоперационное резервирование аутокрови
Интраоперационное резервирование аутокрови, Реинфузия аутокрови

Аутогемотрансфузионные Среды: Аутокровь, Клеточный компонент, Эритромаасса, Эритро-звень,

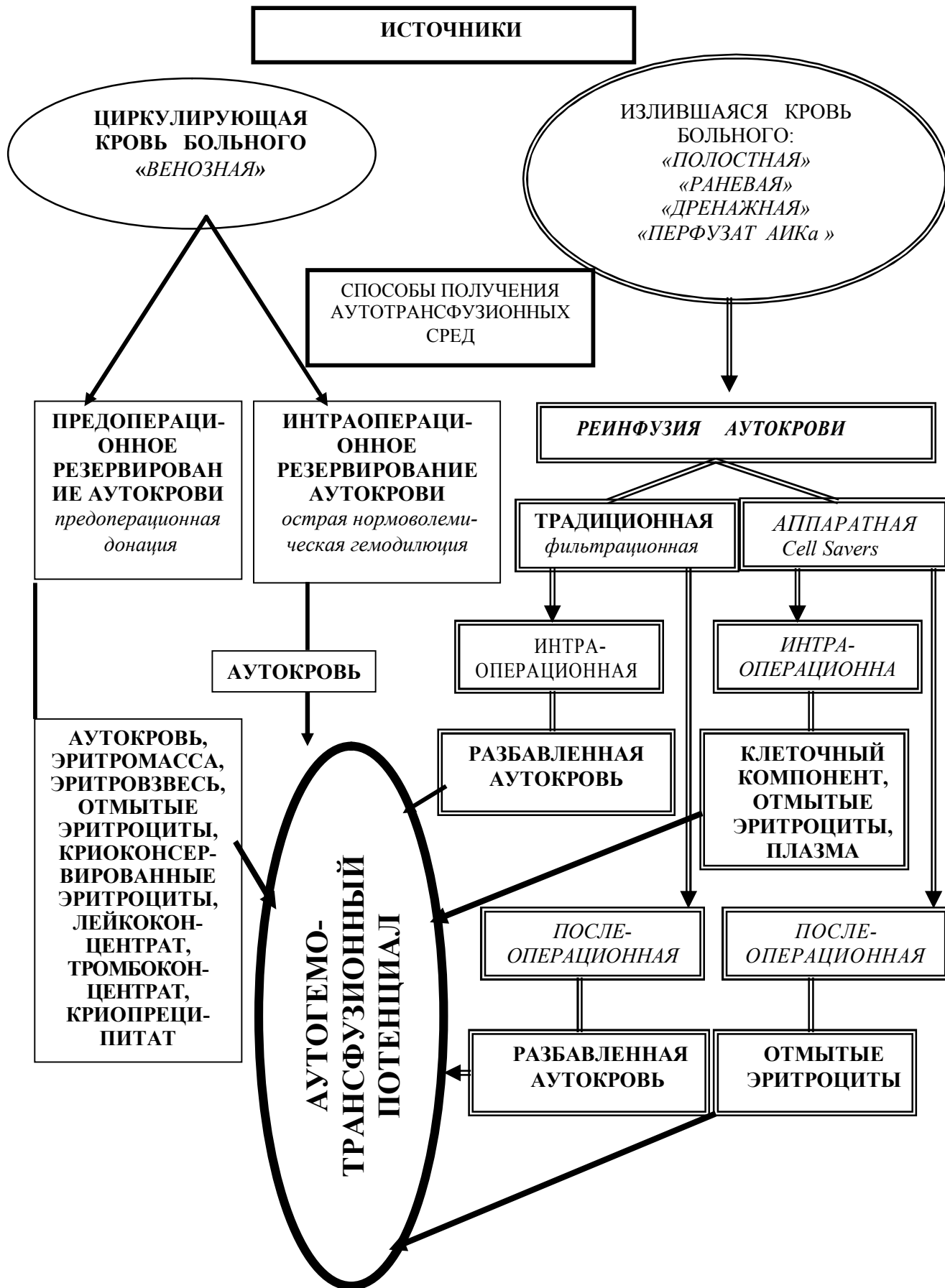
Отмытые эритроциты, Плазма, Криоконсервированные эритроциты, Лейкоконтрат, Тромбоцитоконтрат, Криопреципитат

Целенаправленная инфузионно-трансфузионная терапия с учетом объема, степени и темпа кровопотери

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ

Управление гемопоэзом, системой гемостаза и микроциркуляции: факторы, медиаторы и биоактивные препараты, участвующие в ауторегуляции функции организма - эритропоэтин, тромбопоэтин, факторы свертывания крови VII, VIII, IX, эpsilon-амикапроновая кислота, транескамовая кислота, апротинин, препараты железа, сахарат железа, витамин B12, фолиевая кислота, адиуретин (десмопрессин, вазопрессин), факторы стимулирующие гранулоцитопоэз

Рисунок 2. СПОСОБЫ СОЗДАНИЯ АУТОГЕМОТРАНСФУЗИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА И ЕГО КОМПОНЕНТЫ



Большинство хирургов сходятся во мнении, что прогнозировать объем кровопотери и, следовательно, потребность в переливании компонентов крови при проведении конкретной операции можно только на основе внутренней статистики стационара. Основными факторами, влияющими на потребность в гемотрансфузионных средах при хирургических вмешательствах следующие: индивидуальное состояние пациента, хирургическая тактика и техника, уровень профессиональной подготовки оперирующего хирурга, характер анестезиологического пособия, предельно допустимый уровень критического гематокрита, обеспечение стационара компонентами донорской крови, трансфузионный анамнез пациента.

Несмотря на существенные различия исследователей в рекомендуемой величине кровопотери, требующей трансфузионного пособия, важнейшим является объективная оценка объема и степени кровопотери у больного (М.М.Абакумов, А.В.Ложкин, В.Б.Хватов, 2002). Величина кровопотери, выраженная только в объеме, неадекватно отражает патологические процессы, происходящие в организме больного. В этой связи степень тяжести кровопотери рекомендуют выражать через дефицит ОЦК от должного у пациента. Однако, исследование ОЦК в период шока весьма затруднено, а его дефицит не равнозначен объему кровопотери. Более обосновано объем и степень тяжести острой кровопотери выражать через дефицит глобулярного объема (ГО) крови от должного у больного (П.Г. Брюсов, 1997; А.С. Ермолов и соавт., 2002).

Для стандартизации оценки величины и степени острой кровопотери нами введен новый трансфузионный параметр - утценная кровопотеря, т.е. количество крови, собранной во время операции из серозных полостей, операционной раны, салфеток, «перфузата» АИКа, дренажей, с учетом веса сгустков ($1\text{г} = 1\text{ мл}$) крови, которую выражали в мл, дефиците ГО от должного у пациента (%) и стандартных дозах эритроцитов (СДЭ). 1 СДЭ равна 200 ± 10 мл с гематокритом 1,0 (100%), что эквивалентно 450 ± 25 мл цельной или 513 ± 50 мл консервированной донорской крови (Е.Н.Кобзева, В.Б.Хватов, А.С.Ермолов, 2002). Такой подход выражать объем используемых эритроцитсодержащих сред (эритромаасса, эритроувзесь, неразделенная кровь) в стандартных дозах широко используется в трансфузионной практике за рубежом. Так, нормативы потребности в переливании крови при различных оперативных вмешательствах в США выражают в дозах, в которой должно содержаться не менее 50 г гемоглобина. Оценку величины кровопотери и объема используемых эритроцитсодержащих сред осуществляем в СДЭ или через дефицит ГО от должного у пациента (%), что позволяет объективно характеризовать адекватность восполнения кислородоносителя.

На основании анализа клинической деятельности стационара НИИСП им. Н.В. Склифосовского за 2000-2002 гг. с учетом профильности хирургических отделений (гинекологии, травматологии, общей, торако-абдоминальной, сосудистой, нейро- и коронарной хирургии) разработаны принципы оценки аутогемотрансфузионного потенциала, являющегося важнейшей составляющей бескровной хирургии. Создан значительный аутогемотрансфузионный потенциал: 2589 л аутогемотрансфузионных сред, включающих 435 л неразделенной аутокрови, 3467 стандартных доз эритроцитов и 201 л аутоплазмы, который позволил осуществить индивидуальную, целенаправленную аутогемотрансфузионную терапию у 1795 больных и пострадавших с высокой медико-экономической эффективностью. При этом по количеству больных и объему аутогемотрансфузионных сред основной вклад составили отделения общей и торако-абдоминальной хирургии (34,8% и 43,6%), сосудистой хирургии (22,4% и 17,8%) и гинекологии (21,9% и 10,7%).

Предложенные принципы оценки аутогемотрансфузионного потенциала хирургических отделений многопрофильных больниц скорой медицинской помощи позволяют широко и обоснованно использовать аутогемотрансфузионную терапию, являющуюся важнейшей составляющей бескровной хирургии. Внедрение последней в практику ургентной хирургии существенно улучшает результаты лечения больных и пострадавших, позволяют в значительной степени снизить количество послеоперационных осложнений, сократить сроки пребывания больных и пострадавших в стационаре и исключить проблемы, связанные с риском переливания компонентов донорской крови. Например, у пострадавших с острой массивной кровопотерей, леченных по программе «Бескровная хирургия» в НИИ СП им.Н.В.Склифосовского в 3,5 раза удалось снизить количество послеоперационных гнойных осложнений и 3 раза – летальность, а при смертельной кровопотере – в 2 раза. К этому следует добавить существенное снижение в (1,5-2,5 раза) потребности хирургических клиник в компонентах донорской крови, что имеет выраженную медико-экономическую эффективность.

Анализ докладов и опубликованных сообщений, представленных на Симпозиуме по бескровной хирургии показывают существенный прогресс в использовании кровесберегающих технологий в отечественной хирургии. Так, комплексная программа бескровной хирургии в Центре сердечно-сосудистой хирургии «Лосинный остров» с применением предоперационного резервирования аутоплазмы и интраоперационного резервирования аутокрови позволила отказаться от аллогемотрансфузий в 97,9% случаев при операциях на сердце с искусственным кровообращением и во всех случаях при травматических операциях в общей

хирургии, что способствовало снижению количества послеоперационных инфекционных осложнений у кардиохирургических больных (Ю.В.Таричко, С.А.Домрачев, С.А.Стефанов и соавт., 2003).

В Российском научном центре хирургии РАМН концепция кровесбережения реализована на основе разработки специальных комплексных аутокомпонентных программ для каждого вида операций. Особенно эффективно сочетание комбинированных методик аутогемотрансфузий, включающих пред- и интраоперационную заготовку аутокрови, интра- и послеоперационную реинфузию. Такой подход позволяет практически полностью сохранить кровь пациентов, максимально снизить объемы трансфузий компонентов крови доноров, и связанный с ними риск развития гемотрансфузионных осложнений, что даёт возможность хирургам выполнять более объёмные реконструктивные операции.

Использование комплексной программы аутогемотрансфузий привело к резкому снижению использования компонентов донорской крови. Так, у 91 % больных проведена реинфузия аутоэритроцитной массы, у 61 % выполнена интраоперационная гемодилюция и в 31 % случаев переливали аутосвежезамороженную плазму, заготовленная до операции. При этом у больных, оперированных на сердце и магистральных артериях, при использовании методики интра- и послеоперационной реинфузии, средний койко-день составил 13 ± 3 суток, в то время как больные без реинфузии аутокрови находились в стационаре 21 ± 2 суток (А.А.Рагимов, 2003). Особо отметим высокую эффективность использования методов сбережения крови у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения (Н.А.Трекова, Р.В.Кузнецов, А.С.Иванов и соавт., 2003).

В НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН накоплен уникальный опыт эффективного применения кровесберегающих методик при массивной кровопотере в нейрохирургии – 146 больных с объемом кровопотери от 100 до 500% ОЦК. Концепция включает: 1) прогнозирование проблемы массивной кровопотери, 2) предварительные дооперационные меры – предоперационная эмболизация сосудов опухоли, предоперационный забор крови больного, заготовка донорских компонентов крови, 3) интраоперационное кровесбережение – местная анестезия с адреналином, управляемая артериальная гипотензия, изоволемическая гемодилюция, аппаратная реинфузия аутоэритроцитов, системное применение ингибиторов фибринолиза, 4) другие аспекты – проблема адекватности сосудистого доступа, базисная анестезия и применение вазопрессоров (А.Ю.Лубнин, В.В.Громова, С.Р.Арустамян и соавт. 2003). Аналогичный системный подход использовали сотрудники НИИСП им. Н.В.Склифосовского для эффективного снижения интраоперационной

кровопотери, но уже в условиях неотложной нейрохирургии – черепно-мозговая и позвоночно-спинальная травма, нетравматические внутричерепные кровоизлияния (В.В.Крылов, В.В.Лебедев, А.А.Гринь и соавт., 2003). При этом важное место отводится внутрисосудистому гемостазу в практике неотложной хирургии, осуществляемому в Институте круглосуточной ангиографической службой и отделением эндоваскулярной хирургии (Г.Е.Белозеров, А.С.Ермолов, Г.А.Беляков и соавт., 2003).

С другой стороны, бескровная хирургия и патология системного гемостаза отражены в анализе проблемы объемозамещения (А.Ю.Буланов, В.М.Городецкий, Е.М.Шулутко и соавт., 2003), в кардиохирургии при выполнении операций на работающем сердце (Л.В.Попов, И.А.Борисов, А.В.Морозов и соавт., 2003), в плановой и неотложной кардиохирургии с использованием АИКа (С.А.Стефанов, В.В.Гришин, И.Ю.Черкасов и соавт., 2003; М.В.Супрунов, Г.М. Соловьев 2003; Ю.В.Свирко, Ю.К. Подоксенев, В.П.Шипулин и соавт., 2003; Я.Б.Бранд, И.М.Долгов, И.В.Дудина и соавт., 2003), при портальной гипертензии (Г.Н.Андреев и соавт., 2003), при абдоминальном родоразрешении (Н.Р.Панченко, М.Д.Фомин, 2003), при трансплантации печени (А.В. Чжао, А.О. Чугунов, В.А. Гуляев и соавт., 2003), у пострадавших с повреждением печени и селезенки (М.М.Абакумов, Е.С.Владимирова, Е.Н.Кобзева, 2003).

Таким образом, представленные данные отражают многосторонние аспекты бескровной хирургии, получившей все большее развитие в России. Широкое внедрение этого направления в практическое здравоохранение обосновывает необходимость создания республиканской программы «Бескровная хирургия» со специальным целевым финансированием, повышение трансфузиологического образования в медицинских вузах.

Литература:

1. Абакумов М.М., Ложкин А.В., Хватов В.Б. // Хирургия. - 2002. - № 11. - С. 4-7
2. Брюсов П.Г. Неотложное инфузионно-трансфузионное лечение массивной кровопотери. - М. - 1997. - 231 С.
3. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуток Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. - М. - 2001. - 176 С.
4. Гологорский В.А. (ред.) // Альтернативы переливанию крови в хирургии: Материалы международного сателлитного симпозиума, Москва, 1998 // Анестезиология и реаниматология. - 1999. - приложение. - 232 С.
5. Голосова Т.В., Туполева Т.А., Сомова А.В. // Вестник службы крови России. - 2000. - № 3. - С. 53-56.
6. Ермолов А.С., Хватов В.Б., Кобзева Е.Н. // Вестник службы крови России. - 2002. - № 3. - С. 3-18

7. Жибурт Е.Б. Трансфузиология.-СПб.-2002.-736С.
 8. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии.-Петрозаводск.-1999.-120С.
 9. Кобзева Е.Н., Хватов В.Б., Ермолов А.С.//Новое в трансфузиологии.-2002.-вып.31.-С.44-49
 10. Константинов Б.А., Рагимов А.А., Дадвани С.А. Трансфузиология в хирургии.-М., 2000.-528С.
 11. Рагимов А.А.// Медицинская кафедра.-2003.-№ 2 (6).-С.12-17, 109-114
 12. Суханов Ю.С., Аграненко В.А. Аутогемотрансфузии.-М.-1999.

13. Таричко Ю.В. (ред.) Бескровная хирургия (новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии).-М.,2003.-232С.
 14. Уразов С.Х., Афонин Н.И., Ермолов А.С. и др. // Аутогемотрансфузии в клинической практике: Метод. рекомендации Комитета здравоохранения правительства Москвы. - М.,2001,- 22С.
 15. Хватов В.Б.// Новое в трансфузиологии.-2002.-вып.33.-С.5-19
 16. Щевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б. Иммунологическая и инфекционная безопасность гемокомпонентной терапии.-СПб.-1998.- 232С.

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ – ЗАДАЧИ И ПРОБЛЕМЫ

Проф. А.А.Рагимов

Российский научный центр хирургии РАМН,

кафедра «Клиническая трансфузиология» ФППО им. И.М.Сеченова, г. Москва

Трансфузиология находится на пороге перехода от интенсивного развития, когда заканчивается столетний период, связанный с преимущественным использованием донорской крови и ее компонентов, к экстенсивному - целенаправленному применению главным образом препаратов крови, кровезаменителей, аутодонорства и экстракорпоральных процедур.

Современная трансфузиология рассматривает большой комплекс вопросов - от заготовки донорской крови, ее переработки на компоненты, препараты, реагенты, до обеспечения безопасности использования всего трансфузиологического пособия в клинической практике - гемотерапии, экстракорпоральных процедур, парентерального питания и др. В трансфузиологии можно выделить четыре основных научно-практических направления: **служба крови, клиническая трансфузиология, трансфузионная иммунология, производственная трансфузиология** (3). Основные задачи трансфузиологии формируются и решаются в рамках этих направлений в тесной взаимосвязи между собой и другими разделами медицины - хирургии, терапии, фармакологии и др.

Несмотря на важнейшее значение - службы крови, трансфузионной иммунологии и производственной трансфузиологии, в ближайшие годы основной «точкой роста» всей трансфузионной медицины станет направление клинической трансфузиологии. За последние десятилетия, за счет новых медицинских технологий, позволяющих через воздействие на кровь, достигать лечебного эффекта, возможности клинической трансфузиологии значительно возросли. Это методы экстракорпорального воздействия на кровь - гемаферез, экстракорпоральная детоксикация - гемосорбция, иммуносорбция, гемофильтрация, ультрафильтрация, экстракорпоральное облучение

крови, гемодиализ, искусственное кровообращение, парентеральное питание и др.

Значимость клинической трансфузиологии в лечебном учреждении трудно переоценить. Достаточно только отметить, что кроме традиционно применяемых в лечебном процессе компонентов и препаратов крови, кровезаменителей, в настоящее время насчитывается более 30 видов высокоэффективных эфферентных гемопродур на основе центрифужной, сорбционной, мембранной, электрохимической, электромагнитной, преципитационной и перфузионной технологий (табл.).

Поле деятельности клинической трансфузиологии - использование всего комплекса трансфузиологического пособия для диагностики, профилактики и лечения различных патологических состояний - от трансфузий компонентов донорской крови и кровезаменителей до аутодонорства и аутогемотрансфузий, реинфузий, гемодилуций и экстракорпоральных процедур.

Клиническая трансфузиология - раздел трансфузионной медицины изучающий и реализующий на практике управление функциями организма путем целенаправленного селективного удаления определенных составляющих и воздействия на морфологический состав и физиологические свойства крови и внеклеточной жидкости парентеральным введением органических и неорганических трансфузионных средств.

Клиническая трансфузиология занимается вопросами обоснования тактики применения трансфузионных сред и методов экстракорпоральной гемокоррекции, в лечении различных заболеваний, профилактики и лечения трансфузионных реакций и осложнений.

Основные задачи клинической трансфузиологии:

- ✓ определение показаний и противопоказаний к применению трансфузионных сред;
- ✓ обоснование тактики трансфузионной терапии в различных условиях, при разных патологических состояниях;
- ✓ разработка и внедрение эфферентных методов гемокоррекции;
- ✓ агитация, пропаганда и внедрение аутодонорства, методов реинфузий крови, гемодилюций в клинике;
- ✓ назначение и контроль за парентеральным питанием;
- ✓ разработка, совершенствование и внедрение протоколов трансфузиологических процедур;
- ✓ профилактика и лечение посттрансфузионных осложнений;
- ✓ обоснование требований к современным трансфузионным средам для клинической медицины;
- ✓ изучение проблем эффективного применения гемотерапии;
- ✓ разработка требований к техническим средствам и аппаратуре для трансфузионной терапии.

Как следует из основных задач, в круг вопросов решаемых клинической трансфузиологией, входит назначение и контроль парентерального питания, эффективное применение кровезаменяющих растворов, забор, разделение на компоненты, хранение и применение аутокрови больных, организация и контроль использования всего трансфузионного пособия и пр.

В разделе клинической трансфузиологии можно выделить несколько самостоятельных, взаимосвязанных научно-практических направлений:

- экстракорпоральная гемокоррекция (аферез, гемодиализ, гемосорбция, гемоконцентрация, искусственное кровообращение и др.),
- аутогемотрансфузия (аутодонорство, гемодилюция, реинфузия),
- парентеральное питание,
- «количественная» трансфузиология - расчетные значения потребления препаратов трансфузионно-инфузионного пособия в различных клинических отделениях и лечебном учреждении в целом, математические выражения, используемые для назначения и контроля компонентов трансфузиологического пособия. (Термин «количественная» трансфузиология предложен профессором В.Б.Хватовым для определения

нормативов потребления кровезаменителей. В данном контексте этот термин используется в более широком смысле).

В плане организации лечебного процесса наиболее оптимальным является такой подход, когда вопросы, связанные со службой крови и клинической трансфузиологии, в том числе и по процедурам экстракорпоральной гемокоррекции, решаются комплексно. Для этого необходимо сосредоточить высококвалифицированные кадры, дорогостоящее оборудование и высокие трансфузиологические технологии в одном месте - отделении (отделе) трансфузиологии. Базой для формирования современного отдела (отделения) трансфузиологии могут стать отделения (кабинеты) переливания крови лечебно-профилактических учреждений. Очевидно, настало время переименовать отделения (кабинеты) переливания крови (собственно говоря, цельная консервированная кровь практически не используется) в отделения (кабинеты) трансфузиологии и на их базе формировать комплекс клинической трансфузиологии - штаты, оборудования, кабинеты и пр. Это название будет действительно отражать всю полноту и многогранность работы данного подразделения. Врачи-трансфузиологи этого отделения должны решать все задачи по обеспечению многопрофильного лечебного учреждения (или нескольких относительно небольших лечебных центров) трансфузиологическим пособием - трансфузионно-инфузионными средствами - от компонентов крови до всего спектра кровезаменителей, и основными методами экстракорпоральной гемокоррекции. Организация в лечебном учреждении единого подразделения, специалисты которого занимаются всеми вопросами трансфузиологического пособия, позволит решать вопросы обеспечения лечебного процесса комплексно и оперативно, значительно облегчив планирование и согласование по применению экстракорпоральных процедур, парентерального питания, гемо-компонентной и -препаратной терапии со специалистами других лечебных отделений - реаниматологами, анестезиологами, хирургами и др., а также лабораторной службой.

В зависимости от клинических задач, отдел (отделение) трансфузиологии может дополняться необходимыми видами экстракорпоральных методов лечения и соответствующим потребностям объемом трансфузионного пособия лечебного учреждения.

Исходя из задач стоящих перед трансфузиологической службой в многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях целесообразно структурно отдел трансфузиологии формировать из:

отделения службы крови (вопросы заготовки переработки и распределения компонентов донорской крови),

лаборатории трансфузионной иммунологии (сертификации крови доноров и больных, тканевого типирования и др.),

отделения производственной трансфузиологии (вопросы переработки компонентов крови на препа-

раты - криопреципитат, иммуноглобулины, альбумин и др.),

клинической трансфузиологии (аутодонорство, реинфузия, гемодилуция, экстракорпоральные методы гемокоррекции - цитоферез, плазмаферез, гемодиализ, гемофильтрация, фотомодификация и др.). Можно уверенно прогнозировать, что в ближайшие годы основная задача отделений трансфузиологии будет не заготовка и переработка донорской крови (эта задача должна преимущественно решаться на СПК), а аутодонорство, эфферентные методы лечения, назначение и контроль за парентеральным питанием. Это главным образом связано с новой парадигмой, определяющей развитие всей трансфузиологической медицины в целом и клинической трансфузиологии в частности в ближайшие десятилетия - от компонентной гемотерапии к препаратной трансфузиологии. Нам представляется, что исторически этот период трансфузиологии будет состоять из двух этапов:

первый, с середины 90 годов XX столетия до середины первой четверти XXI века - связанный с разработкой, производством и клиническим применением препаратов из донорской крови (например - факторы свертывания крови, интерферон, специфические иммуноглобулины и др.) - **гемокомпонентная терапия препаратами из донорской крови** и,

второй этап, обусловленный развитием биотехнологии - **трансфузионная терапия преимущественно препаратами и компонентами крови, полученными на основе достижений биотехнологии и синтетической химии** (1).

Основной причиной низкой научной и практической эффективности одного из важнейших направлений трансфузиологической медицины - клинической трансфузиологии является отсутствие единой коор-

динированной научно-методологической идеологии. В настоящее время в России нет специализированного учреждения, задачей которого явились бы разработка основных концепций, определяющих развитие как всей клинической трансфузиологии, так и различных ее составляющих. Решение этих проблем видится в создании Научно-исследовательского Центра клинической трансфузиологии Министерства здравоохранения РФ и/или РАМН, с основной задачей - координация и оптимизация организационной, научно-исследовательской, образовательной и лечебной деятельности, связанной с клинической трансфузиологией.

Создание такого центра позволит согласованными и скоординированными усилиями решать вопросы, связанные с определением круга основных задач, методов и способов их решения, и, на этой основе, обеспечить стойкое и поступательное развитие клинической трансфузиологии в стране.

Литература.

1. Петровский Б.В., Рагимов А.А. Учение о переливании крови: время, проблемы, люди. Вестник Российской академии наук, 2001, Том 71, Номер 9, стр. 806-811.
2. Приказ МЗ РФ №337 от 27.08.99 г. «О номенклатуре специальностей врачей и провизоров в системе здравоохранения РФ».
3. Рагимов А.А. Основные направления, проблемы и задачи отечественной трансфузиологии. Вестник службы крови России, 2003, стр. 3-9.
4. Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. Трансфузионная иммунология, ВУНМЦ, Москва, 283 стр.

ЛЕЙКОФИЛЬТРАЦИЯ И КАРАНТИНИЗАЦИЯ ПЛАЗМЫ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

проф. Ю.С. Суханов, проф. В.А. Максимов
Фонд «Служба крови – людям», г. Москва

Объем использования плазмы для трансфузий варьирует в различных странах от 908 мл до 3280 мл на 1000 населения в год. Анализ трансфузиологической активности в 25 многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях для взрослого населения из 9 наиболее крупных городов России показал, что за год было перелито 15162 л свежемороженой плазмы (СЗП) и 9854 л эритроцитосодержащих компонентов, (соотношение 1,5:1).

В лечебных учреждениях для детей, родильных домах соотношение в пользу плазмы ещё более выражено и в 2-3 раза превышает применяемые объемы клеточных компонентов.

Плазма по составу является неоднородной смесью. Помимо белковых компонентов в ней присутствует, в частности, до $1,0 \times 10^9$ лейкоцитов в каждой дозе (200-220 мл).

Согласно международным требованиям, изложенным, в частности, в Техническом руководстве американской ассоциации банков крови (2000 г.), в дозе любого компонента предназначенного для профилактики фебрильных реакций, не должно содержаться более 5×10^8 лейкоцитов, для других целей, таких как предупреждение передачи цитомегаловирусов (ЦМВ) или аллоиммунизации HLA-антигенами, количество лейкоцитов не должно быть выше 5×10^6 . Консультативный Комитете Европы (1992) подходит строже и в качестве стандартного требования к компоненте крови заявляет остаточное содержание лейкоцитов не более 1×10^6 клеток в каждой дозе.

На этом фоне СЗП, с учетом современного уровня ее тестирования в России и возможностей статистики, в 0,9% случаев является источником инфицирования основными инфекциями (гепатиты В, С,

ВИЧ-инфекция), примерно в 2,5% ЦМВ инфекций. Аллосенсибилизация антигенами лейкоцитов составляет около 2,0% и белками – 3%.

Общий показатель осложнений и нежелательных реакций достигает, таким образом, 8,4%.

Следует также учитывать имеющиеся сведения об экстрацеллюлярном накоплении в компонентах, содержащих лейкоциты, биоактивных веществ, таких как гистамин, интерлейкины, плазминоген, активатор ингибитор-1, эозинофильный белковый фактор, миелопероксидаза и др.

Патофизиология биоактивных веществ и иммуномодуляторов находится в стадии изучения, но их роль в становлении ряда симптомов как иммуносупрессия, нейротоксикоз, некроз тканей и различные коагулопатии очевидна. Известна провоспалительная роль цитокинов, усиливающих нагноительные про-

цессы, нежелательные эндокринные и метаболические эффекты.

Установлено, что количество биоактивных веществ зависит от продолжительности хранения клеток крови. В равной степени это же относится к СЗП. Лейкофильтрация, проведенная в первые 6 часов после получения плазмы, значительно тормозит процессы образования биоактивных веществ (Nielsen et al, 1999), способствует повышению лечебной эффективности гемотрансфузионных сред.

Процесс фильтрации плазмы, в том числе с помощью отечественных устройств УЛЛ-01 “Интероко” не влияет на белковый состав, сохраняет активность факторов свертывания крови (Мишугина Л.Ф. и соавт., 2001 г., Селиванов Е.А. и соавт., 2002 г.).

Результаты исследования представлены в таблицах № 1 и 2.

Таблица 1

Состав белков плазмы (г/л) после её фильтрования через устройство УЛЛ-01 “Интероко”

Белки и их фракции	Общий белок	Альбумины	Глобулины				А/Г
			α	α_2	β	γ	
До фильтрования	57,9±0,81	33,6±0,63	1,6±0,16	4,3±0,21	7,4±0,41	11,0±1,06	1,4±0,08
После фильтрования	57,8±0,96	34,0±0,65	1,3±0,09	4,2±0,28	7,2±0,37	11,1±0,57	1,5±0,06

Достоверных различий в содержании общего белка и его фракций до и после фильтрования не выявлено: минимальным содержанием белка после фильтрования было 52,0 г/л, максимальным – 66,6 г/л. До фильтрования плазмы свободный гемоглобин со-

держался в ней в количестве 0,022±0,005 г/л, после фильтрования 0,030±0,011 г/л, разница не достоверна.

При исследовании 8 проб плазмы (таблица 2) изменений со стороны факторов свертывания до и после ее фильтрации не обнаружено.

Таблица 2

Показатели свёртывающей системы плазмы после её фильтрования через устройство УЛЛ-01 “Интероко”

Показатель свертывания крови	АПТТ, отн. ед.	ф VIII, %	ф V, %	Фибриноген г/л
До фильтрования	1,33±0,061	118,1±10,63	63,4±8,86	2,3±0,27
После фильтрования	1,36±0,064	106,9±9,00	59,6±7,57	2,5±0,25

Нативная плазма, профильтрованная с помощью устройства УЛЛ-01 “Интероко” не позже 48 часов после ее заготовки, может быть заморожена в ближайшие 6 часов после процедуры лейкофильтрации в открытой системе и храниться (карантинизироваться) до 1 года при температуре не выше –20°С. После оттаивания в водяной бане при температуре 37°С плазма может быть применена для трансфузии в ближайшие 24 часа или подвергнута фракционированию для получения препаратов крови (Техническое руководство ААВВ, 1996 г., стр. 214).

В процессе фильтрации (смачивания фильтрующего материала) отмечается уменьшение до 20 мл общего объема фильтруемой среды, что характерно как для отечественных, так и зарубежных устройств.

Удаление лейкоцитов на стадии получения плазмы как компонента полностью снимает опасность передачи ЦМВ, снижает риск заболевания различными инфекциями, устраняет НЛА сенсибилизацию.

Важно подчеркнуть, что освобождение компонентов крови от лейкоцитов принципиально проводить на протяжении 48 часов, не более, от момента заготовки крови. Имеются данные (Williamson, 1999) о том, что фильтрование крови у постели больного не предупреждает развитие фебрильных реакций и рефрактерности.

Лейкофильтрация и лейкофильтры УЛЛ-01 “Интероко” предназначены для применения в учреждениях Службы крови. Приказом Минздрава России от 07.05.2003 г. № 193 “О внедрении в практику работы Службы крови в Российской Федерации метода

карантинизации свежемороженой плазмы”, подпункт 3.1., предусматривается обязательное фильтрование плазмы перед направлением ее на хранение в течение до 180 суток. По истечении этого срока плазма может выдаваться в лечебную сеть при условии отрицательных повторных исследований донора на вирусоносительство.

Таким образом, внедрение лейкофльтрации плазмы уменьшает на 54,0% риск становления наибо-

лее тяжелых и часто встречающихся осложнений, является легко реализуемым мероприятием, создающим основы для повышения эффективности лечения и охраны здоровья пациентов на длительный период их жизни. Карантинизация дополнительно уменьшает риск инфицирования практически до уровня полной безопасности-. По опыту европейских стран частота возможного инфицирования составляет 1 случай на 500000 трансфузий.

ЭРИТРОЦИТНЫЕ СРЕДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНСЕРВАНТОВ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА ДЛЯ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ КРОВОПОТЕРИ И АНЕМИЙ

**Е.А. Селиванов, В.Н. Мельникова, В.Т. Плешаков, Н.И. Кочетыгов, И.Н. Дегтерева, З.П. Беляева,
Т.Н. Карташевская, К.А. Гербут, А.В. Горкун, И.М. Кривцова**
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург

Применение компонентов крови, по современным представлениям, должно быть основой гемотрансфузионной терапии, в частности, при кровопотере и анемиях. Однако пока эта концепция реализуется использованием в основном лишь эритроцитной массы (ЭМ) в комбинации с предшествующей или последующей инфузией кровезаменителей; за рубежом используют также взвеси эритроцитов в глюкозо-солевых ресуспендирующих консервирующих растворах, в том числе с биологически активными добавками.

С целью изыскания оптимальных средств возмещения кровопотери в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии проводится разработка ресуспендирующих и консервирующих растворов на коллоидной основе – растворе модифицированного деонизированного желатина.

Первым препаратом этой группы является раствор "Модежель", представляющий собой 8% желатин с ММ 13000-19000, содержащий 0,1% натрия гидроцитрата, изоосмолярный по отношению к плазме, имеющий рН 6,8-7,4. Препарат разрешен для медицинского применения приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 81 от 29.04.94 г. и производится в Санкт-Петербургском АО "Самсон".

Взвесь эритроцитов в "Модежеле", благодаря незначительному содержанию плазмы крови, лейкоцитов и тромбоцитов (которые удаляются при заготовке взвеси), по сравнению с цельной кровью и ЭМ обладает меньшей реактогенностью. Высокое коллоидно-осмотическое давление консерванта (158 ± 9 мм рт. ст.) придает взвеси гемодинамические и реологические свойства.

Рис. 1. Гемодинамическое действие "Модежеля" (модель геморрагического шока у собак).

Гемодинамическое действие "Модежеля" показано в опытах на собаках с массивной кровопотерей (50% объема циркулирующей крови – ОЦК) при возмещении ее "Модежелем" в объеме кровопотери и в двойном объеме изотоническим раствором натрия хлорида (рис. 1). Из рис. 1 видно, что после инфузии артериальное давление (АД) восстанавливается. Ми-

нутный объем кровообращения (МОК) резко возрастает сразу после вливания "Модежеля" и снижается до величин, близких к исходным, через 1 и 2 часа.

В качестве кровезаменителя "Модежель" успешно применяли для заполнения аппаратов искусственного кровообращения у 23 больных при операциях на открытом сердце. Операции прошли благополучно, с адекватными показателями гемодинамики без дополнительного использования донорских гемотрансфузионных сред. При этом на высоком уровне поддерживалось онкотическое давление крови реципиентов и не наблюдалось нежелательной гиперкальциемии.

На основании этих экспериментальных и клинических наблюдений "Модежель" можно отнести к разряду кровезаменителей гемодинамического действия. При возмещении кровопотери только лишь "Модежелем" и солевым раствором имеет место выраженный гипердинамический режим кровообращения, компенсирующий анемию. Поэтому "Модежель", как и было предусмотрено при создании препарата, следует применять прежде всего в качестве раствора для ресуспендирования эритроцитов (в соотношении 1:1).

Рис. 2. Гемодинамика и системный транспорт кислорода после трансфузии эритроцитсодержащих сред (модель геморрагического шока у собак).

При ресуспендировании эритроцитов в "Модежеле" обеспечивается сохранность морфофункциональных свойств красных клеток во взвеси при +4°C до 21 суток. Так, при хранении эритроцитов в "Модежеле" до 21 суток количество нормальных форм клеток (дискоцитов) составляет 64,0±9,2%, сфероцитов – 7,0±1,5% свободный гемоглобин равняется 0,334±0,139 г/л, осмотически неустойчивых эритроцитов – 4,5±1,0%. Содержание АТФ в клетках взвеси к этому сроку снижается до 76,9±7,9% по отношению к исходному уровню. Суточная приживаемость эритроцитов взвеси через 21 день хранения составляет 79,4±6,8%.

Эффективность применения взвеси эритроцитов в "Модежеле" при возмещении кровопотери была изучена в эксперименте на собаках в сравнении с цельной кровью и ЭМ. Эритроцитными средами кровопотерю возмещали на 60% ее величины, комбинируя с введением реополиглокина и кристаллоидного раствора (20% и 30% соответственно). На рис. 2 видно, что наиболее эффективно кровопотеря была возмещена взвесью эритроцитов в "Модежеле" и наименее эффективно – эритроцитной массой. После переливания взвеси в наибольшей степени увеличивался МОК, восстанавливался системный транспорт кислорода (QO₂). После переливания эритроцитной массы МОК даже снижался, QO₂ уменьшался. К этому следует добавить, что после переливания взвеси эритроцитов в "Модежеле" наступала почти полная коррекция кислотно-основного состояния крови (КОС), чего не наблюдали в других сериях опытов. Из приведенных экспериментальных данных следует, что взвесь эритроцитов в "Модежеле" для цели компонентной терапии кровопотери превосходит ЭМ, а по некоторым показателям (во всяком случае в первые часы после инфузии) не уступает цельной крови.

К экспериментальным данным близки результаты наблюдений, проведенные в клинике при травматическом шоке, острой кровопотере (в том числе при гастродуоденальных кровотечениях), при тяжелых операциях на органах груди и живота, при анемиях различного генеза. Взвесь эритроцитов в "Модежеле" применяли у 154 больных. Проводили сопоставление лечения с использованием цельной крови (40 больных) и эритроцитной массы (41 больной).

Для лечения травматического шока и острой кровопотери и обеспечения при необходимости оперативного вмешательства взвесью эритроцитов в "Модежеле" применяли у 26 больных в объеме 1,0±0,1 л и ЭМ (разведенную изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 2:1) у 13 больных в объеме 1,1±0,3 л. Наряду с эритроцитными средами применяли коллоидные и кристаллоидные растворы (в соотношении 1:1:2).

Все больные были выведены из тяжелого состояния. Пульс и АД восстанавливались до нормальных показателей. Со стороны центральной гемодинамики наблюдались следующие изменения. При переливании взвеси эритроцитов МОК возрос с 2,99±0,10 л/м² до 3,95±1,42 л/м², ударный объем крови (УОК) –

с 26 0±2,6 мл/м² до 39,1±1,4 мл/м², при переливании ЭМ МОК увеличился с 3,38±0,27 л/м² до 4,18±0,21 л/м², УОК – с 31,9±3,2 мл/м² до 39,2±2,5 мл/м². Обращает внимание, что МОК при переливании взвеси эритроцитов возрастал в большей степени (с урежением пульса), чем при переливании ЭМ (без изменения пульса).

Для возмещения операционной кровопотери как при экстренных, так и при плановых операциях, взвесь эритроцитов в "Модежеле" применяли у 51 больного в объеме 1,1±0,1 л, цельную кровь – у 40 больных в объеме 1,34±0,05 л, ЭМ – у 41 больного в объеме 1,45±0,12 л.

Гемотрансфузионная терапия явилась важным фактором обеспечения благоприятного операционного и ближайшего послеоперационного периодов. При обследовании больных до операции и через одни сутки при переливании взвеси эритроцитов и цельной крови МОК, УОК, ОЦК достоверно не изменились. При переливании же ЭМ наблюдали статистически достоверное уменьшение ОЦК на 20,4% и ОЦЭ на 25%.

Гематокрит, гемоглобин, содержание эритроцитов в группе больных, которым переливали взвесь эритроцитов, не изменились или имели тенденцию к росту, а у больных, которым переливали кровь или ЭМ, гемоглобин достоверно уменьшился с 135,0±2,5 г/л до 124,0±2,4 г/л и с 134,8±2,2 г/л до 127,7±3,0 г/л соответственно.

Концентрация белков сыворотки после переливания взвеси эритроцитов достоверно снизилась на 5,5 г/л, после переливания крови – на 11,6 г/л, после переливания ЭМ – на 10,7 г/л.

У больных после переливания взвеси эритроцитов в "Модежеле" достоверно уменьшаются показатели перекисного окисления липидов, а также молекул средней массы (с 0,60±0,04 ед. до 0,39±0,04 ед.). При трансфузии крови и эритроцитной массы содержание молекул средней массы в крови возрастало. Это свидетельствует о дезинтоксикационном действии взвеси эритроцитов в "Модежеле".

Таким образом, по клиническим данным, возмещение операционной кровопотери взвесью эритроцитов в "Модежеле" является более эффективным, чем возмещение ее кровью, и в особенности ЭМ.

Для лечения анемий взвесь эритроцитов в "Модежеле" использовали у 59 больных. Установлено, что применение взвеси целесообразно при железодефицитных и В₁₂ – дефицитных анемиях, а при посттравматической и послеоперационной анемиях, это является методом выбора. Наряду с уменьшением анемического синдрома у этих больных (повышение гемоглобина с 82,2±3,1 г/л до 102,6±2,9 г/л) снижался также индекс ядерного сдвига нейтрофилов (с 25,3±8,2 до 15,0±3,4), повышалось количество лимфоцитов, уменьшался лейкоцитарный индекс интоксикации (с 5,5±2,8 до 3,3±0,6), нормализовалось КОС крови (рН возрастал с 7,34±0,05 до 7,44±0,01, дефицит буферных оснований с –3,6±4,1 становился равным +3,5±0,1).

Вероятно, улучшению состояния больных с послеоперационной анемией после трансфузий взвеси способствует не только увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов в крови, но также улучшение гемодинамики, кислородного бюджета организма, реологических свойств крови и микроциркуляции, детоксикационное действие препарата.

После переливания взвеси эритроцитов в "Модежеле" наблюдали небольшое число посттрансфузионных температурных реакций легкой и средней тяжести (4,4%), причем, как правило, у тех больных, которым ранее производили трансфузии других гемотрансфузионных сред. Надо полагать, что в основном реакции были обусловлены содержанием остаточных лейкоцитов во взвеси эритроцитов.

С целью совершенствования эритроконсерванта "Модежеля", нами в последние годы создается новый ресуспендирующий и консервирующий раствор на основе модифицированного желатина, в который добавлен аденин и фосфат натрия. Этот новый эритроконсервант существенно улучшает морфофункциональные свойства взвеси эритроцитов при ее хранении.

В такой взвеси по сравнению со взвесью эритроцитов в "Модежеле" на сроках хранения при +4°C медленнее накапливается количество сфероцитов, свободного гемоглобина, меньше агрегация эритроцитов, выше их деформируемость. Важным является более высокое содержание АТФ в красных клетках на всех сроках хранения. Так, на 42-е сутки хранения взвеси эритроцитов в новом консерванте АТФ клеток по отношению к исходному составляло $77,8 \pm 1,8\%$, тогда как в эритроцитах взвеси в "Модежеле" АТФ в это время снижалось до $58,9 \pm 3,7\%$. Это дает основание считать, что взвесь в новом консерванте можно хранить не менее, чем до 6 недель.

Новый эритроконсервант прошел доклиническое изучение, материалы которого направлены в Фармакологический комитет Минздравмедпрома РФ.

При разработке указанных консервантов получены новые данные, свидетельствующие, что отмытые изотоническим раствором натрия хлорида эритроциты, взвешенные в консервантах на основе модифицированного желатина, можно хранить при +4°C не 24 часа, а более продолжительное время: в "Модежеле" – до двух недель, в консерванте с аденином и фосфатом – не менее трех недель.

Для дальнейшего улучшения трансфузиологических свойств взвесей эритроцитов в консервантах на основе желатина стало необходимо удаление из них примеси лейкоцитов и тромбоцитов.

Как известно, примеси этих клеток, в особенности лейкоцитов, являются причиной аллосенсибилизации больных, неспецифических (температурных)

и иммунных реакций и осложнений при трансфузии эритроцитных сред, а также причиной переноса вирусных инфекций (цитомегаловируса и др.). По нашим данным, разрушающиеся лейкоциты являются основой формирования в эритроцитных средах микросгустков (МС).

По современным представлениям, для предупреждения сенсибилизации реципиентов количество лейкоцитов в эритроцитной взвеси не должно превышать $2,5 \times 10^6/\text{л}$, для предупреждения реакций и осложнений – не более $5 \times 10^8/\text{л}$.

Наиболее совершенным способом удаления лейкоцитов из эритроцитных сред в настоящее время является фильтрование последних через специальные фильтры (лейкофильтры), свободно пропускающие эритроциты и задерживающие другие форменные элементы.

Нами установлено, что профильтрованные через лейкофильтры УЛЛ-01 "Интероко" отечественного производства эритроцитные среды, в том числе взвеси эритроцитов на консервантах на основе желатина, в процессе консервирования при +4°C сохраняются лучше, чем в присутствии белых клеток. Так, профильтрованная взвесь эритроцитов в "Модежеле" на 28 сутки хранения содержит $0,025 \pm 0,014$ г/л свободного гемоглобина, $3,6 \pm 1,2\%$ осмотически неустойчивых эритроцитов, $78,1 \pm 5,6\%$ АТФ (от исходного уровня), а в непрофильтрованной взвеси эти показатели равняются, соответственно, $0,362 \pm 0,010$ г/л, $10,7 \pm 1,5\%$ и $63,9 \pm 3,4\%$.

Важным обстоятельством является практически полное отсутствие в профильтрованных средах МС. Так, в профильтрованной взвеси эритроцитов в "Модежеле" на 28 сутки хранения количество МС составляет $0,028 \pm 0,007$ г/л, а в непрофильтрованной – $1,341 \pm 0,345$ г/л. Это дает возможность переливать профильтрованные через лейкофильтр взвеси любых сроков хранения через устройства для переливания крови без фильтровального узла (или с фильтровальным узлом для переливания растворов).

Взвесь эритроцитов без примеси лейкоцитов является средой, пригодной для получения взвеси клеток, обогащенных юными формами, что представляется весьма перспективным.

Таким образом, новые ресуспендирующие и консервирующие растворы на основе желатина и методы заготовки взвесей эритроцитов имеют явные преимущества перед существующими. Взвеси эритроцитов в новых консервантах при лечении кровопотери и анемий превосходят эритромассу и по некоторым характеристикам даже цельную кровь. Такие взвеси следует применять более широко. Это даст существенный медицинский, социальный и экономический эффект.

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ И ПОКАЗАНИЯ К ЕЕ ПРИМЕНЕНИЮ

И.Г. Дуткевич

*Санкт-Петербургская Медицинская академия последипломного образования,
г. Санкт-Петербург*

В трансфузионной терапии (ТТ) нуждается до 30-40% пациентов многопрофильных больниц. Она позволяет направленно изменять состав, свойства крови и внеклеточной жидкости парентеральным введением органических и неорганических трансфузионных средств (Гаврилов О. К., 1979). Однако в настоящее время для этой цели используются не только гемотрансфузии и инфузии гемокорректоров (кровезаменителей), но и трансфузиологические операции эфферентной терапии, экстракорпорального кровообращения, физиогемотерапия. Эфферентными методами являются гемодиализ, гемаферез (плазм- и цитаферез), гемо-, плазмо- и лимфосорбция, перфузия крови, плазмы и лимфы через ксеноорганы (селезенку, печень), не прямое электрохимическое окисление крови (инфузия раствора натрия гипохлорита). Физиогемотерапия - лечебное воздействие на кровь физическими факторами (ультрафиолетовым, видимым и инфракрасным светом, магнитными полями).

Применяемые трансфузионные средства (донорская кровь, ее компоненты и препараты; гемокорректоры гемодинамического, дезинтоксикационного действия, регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния крови, средства для парентерального питания, переносчики кислорода и углекислоты) оказывают на организм больного многофакторное воздействие, зависящее как от состава и свойств трансфузионного средства, так и от реакции на них организма больного (нервной, эндокринной, ферментных, регуляторных и других систем гомеостаза). Они вызывают сложный комплекс функциональных, биохимических и морфологических изменений, которые могут быть благоприятными (лечебное действие) или неблагоприятными (посттрансфузионные реакции и осложнения). В частности, если больной обезвожен, то введение с целью устранения гиповолемии 10-20% раствора альбумина или гемокорректоров с высокими коллоидно-осмотическими свойствами (препаратов декстрана, волекама, полиоксидина) может привести к внутриклеточной дегидратации с ухудшением состояния пациента вследствие привлечения воды в сосудистое русло из тканей. Переливание резус-положительной крови резус-отрицательному реципиенту при отсутствии у него антирезус-антител не приведет к осложнению, а при их наличии реален гемолитический шок.

Высокие лечебные свойства **гемотрансфузии** хорошо известны. Однако необходимо иметь в виду и большую опасность переливания цельной донорской крови (иммунологические реакции и осложне-

ния, эмболия микроциркуляторного сосудистого русла легких микросгустками, повышение вязкости крови больного и нарушения микроциркуляции с патологическим депонированием крови, неблагоприятное воздействие измененного биохимического состава консервированной крови, возрастающего с увеличением срока ее хранения, заражение реципиента вирусными и другими инфекционными заболеваниями). Это явилось основанием для максимального ограничения показаний к трансфузиям донорской крови и применения вместо нее компонентов и препаратов. Большинство из указанных опасностей полностью исключаются при использовании обратного переливания крови в виде аутогемотрансфузии и реинфузии.

Гемокорректоры гемодинамического действия нормализуют гемодинамику, увеличивая ОЦК (полиглокин, реополиглокин, рондекс, неорондекс, волекам, полиоксидин, желатиноль и др) и улучшая реологические свойства крови (реополиглокин, реорондекс, волекам, полиоксидин и др.). Гемокорректоры дезинтоксикационного действия (гемодез, неогемодез и др.) содержат низкомолекулярные синтетические коллоиды, обладающие высокими сорбционными свойствами, и вместе с токсинами быстро выводятся почками. Кроме того, они оказывают и реологическое действие. Гемокорректорами для парентерального питания являются растворы аминокислот (полиамин, инфузамин, альвезин, вимин и др.), белковые гидролизаты (аминокровин, гидролизат казеина, фибриносол, аминокроветин и др.), жировые эмульсии (инфузолипид, липидин, интралипид и др.), растворы глюкозы, фруктозы, сорбита, этилового спирта. Для регуляции водного обмена используют осмотические диуретики (маннитол), с целью коррекции дефицита электролитов - солевые растворы различного состава, а кислотно-основного состояния крови - буферные растворы. В настоящее время интенсивно разрабатываются пригодные для клинической практики гемокорректоры на основе перфторуглеродов и растворов гемоглобина - переносчики кислорода.

Эфферентные методы позволяют удалить из крови, лимфы и других жидкостей организма экзо- и эндотоксины, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, белки и другие компоненты плазмы и клетки крови, оказывающие патогенное действие. Кроме детоксикации, они оказывают реокорригирующее, иммунокорригирующее воздействие и деблокируют органы детоксикации. Поэтому эфферентные методы более правильно называть методами экстракорпоральной гемокоррекции (Чаленко В. В., Кутушев Ф. Х., 1990).

Из методов **физиогемотерапии** в клинической практике чаще всего применяют фотогемотерапию (воздействие на кровь светом ртутных ламп и лазеров), реже - магнитогемотерапию. Они корректируют нарушения реологических свойств крови, иммунитета, бактерицидной активности, сорбционных, ферментативных, антиоксидантных свойств крови, периферического кровообращения, регенераторных, обменных процессов, гемостатического потенциала крови и других показателей гомеостаза.

Экстракорпоральное кровообращение в виде общей или регионарной перфузии обеспечивает возможность операций при выключении сердца, легких, аорты или части тела из кровообращения.

Все указанные выше трансфузионные средства и трансфузиологические операции реально корректируют такие важные показатели гомеостаза, как реологические, коллоидно-осмотические, кислотно-основные и газотранспортные свойства крови, количество форменных элементов крови и компонентов плазмы, объем циркулирующей крови (ОЦК). Без их нормализации невозможно лечение больного при многих заболеваниях и травмах.

Интегральным показателем реологических свойств крови является ее вязкость, которая зависит от гематокритного числа, концентрации крупномолекулярных белков (фибриногена и др.), агрегационной способности эритроцитов. При повышении вязкости крови резко ухудшается микроциркуляция. Хотя нормальными показателями гематокрита являются 36-42% (у женщин) и 40-48% (у мужчин), оптимальные условия для микроциркуляции создаются при гематокрите в пределах 30-35%. Снижение вязкости крови быстро достигают гемодилюцией и дезагрегацией форменных элементов путем инфузии гемокорректоров реологического действия (реополиглюкина, реорондекса и др.) в дозе 10-20 мл/кг массы тела или 5% раствора альбумина (5-10 мл/кг). Для коррекции реологических свойств крови используют также фото- и магнитогемотерапию.

Осмолярность крови, равная 285-300 мосм/л обеспечивает стабильность объема жидкостных пространств организма, а при ее изменениях происходит патологическое перемещение воды, что может привести к внутриклеточной дегидратации или гипергидратации. Осмолярность крови можно нормализовать инфузией гипертонических или гипотонических солевых растворов. Часть осмотического давления составляет онкотическое (коллоидно-осмотическое) давление крови (25 мм рт. ст.), создаваемое водосвязывающей способностью плазменных белков (1 г альбуминов связывает 18 мл воды, 1 г глобулинов - 7 мл, 1 г плазменного белка - 15 мл). Онкотическое давление крови является основным регулятором транскапиллярного обмена, т.е. перемещения воды с растворенными в ней веществами из капилляров в ткани и обратно под действием давления фильтрации (в артериальном отделе капилляров) и давления реабсорбции (в их венозном отделе) - необходимого условия нормаль-

ного обмена веществ. Давление фильтрации составляет около 7 мм рт. ст., давление реабсорбции имеет ту же величину. Каждые 3 г/л плазменного (общего) белка создают 1 мм рт. ст. онкотического давления. Поэтому при уровне общего белка, равного 60 г/л, онкотическое давление снижается до 20 мм рт. ст. При этом давление фильтрации возрастает до 12 мм, а давление реабсорбции падает до 3 мм, и создаются условия для задержки воды в тканях с повышенной гидрофильностью (воспаленных и травмированных). При падении уровня общего белка до 55 г/л и ниже онкотическое давление становится менее 18 мм рт. ст., давление фильтрации увеличивается до 14 мм, а сила реабсорбции практически исчезает. Вследствие этого •вода задерживается во всех тканях и возникают так называемые безбелковые отеки. При этом она покидает сосудистое русло, снижается ОЦК, повышается вязкость крови, нарушаются микроциркуляция и центральная гемодинамика. В такой клинической ситуации применение сердечных средств и диуретиков не приведет к исчезновению отеков. Единственная возможность помочь больному - устранение дефицита плазменного белка (прежде всего альбуминов) инфузией белковых растворов (альбумина, протеина, альбуминага, концентрированной плазмы).

Активность ферментов, участвующих во всех обменных процессах, является оптимальной при нормальном кислотно-основном состоянии крови (КОС), интегральным показателем которого является рН (артериальной крови - 7,35-7,45; венозной - 7,32-7,42). При снижении рН (ацидозе) или его повышении (алкалозе) в организме возникают тяжелые нарушения, требующие немедленного устранения. Следует иметь в виду, что 56% и более буферной емкости крови обусловлено буферными системами эритроцитов, поэтому при анемии она снижается, что предрасполагает к нарушениям КОС крови. Этот важный показатель гомеостаза можно быстро и эффективно корректировать буферными растворами и устранением анемии переливанием эритроцитсодержащих трансфузионных средств.

Газотранспортную функцию крови обеспечивают эритроциты: гемоглобин является переносчиком кислорода (1 г его транспортирует 1,34 мл кислорода), а карбоангидразы в эритроцитах осуществляют превращение углекислого газа в угольную кислоту с диссоциацией ее на бикарбонатный анион и ион водорода (в тканях). В легких происходит обратный процесс с образованием угольной кислоты, удаляемой с выдыхаемым воздухом. В условиях основного обмена все ткани организма должны получить не менее 300-400 мл кислорода в минуту. Гемоглобин отдает 25-30% связанного им кислорода, поэтому ежеминутно во все ткани организма с артериальной кровью должно поступать не менее 1 л кислорода (эффективный транспорт кислорода - ЭТК). ЭТК зависит не только от содержания гемоглобина в крови и его кислородсвязывающей способности, но и от минутного объема крови (МОК). При ане-

мии ЭТК может оставаться в пределах нормы при условии увеличения МОК: при снижении гемоглобина до 100 г/л - не более, чем в 1,5 раза, менее 100 г/л - в 2 раза, менее 80 г/л - на еще большую величину (Виноградов В.М. и др., 1975). Этим и определяется необходимость гемотрансфузии при анемии, если содержание гемоглобина менее 100 г/л, т.к. компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы больных могут не обеспечить должного прироста МОК. У пациентов пожилого возраста и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы возможности увеличения МОК значительно ограничены, поэтому им необходима гемотрансфузия при уровне гемоглобина не менее 110 г/л (Рябов Г.А. и др., 1988).

ТТ позволяет быстро устранить недостаток не только эритроцитов, но и тромбоцитов, белков, в том числе плазменных прокоагулянтов и иммуноглобулинов, аминокислот, липидов, углеводов, электролитов и воды. При этом необходимо рассчитывать дозы соответствующих трансфузионных средств (эритроцитарной и тромбоцитарной массы, белковых препаратов, растворов аминокислот, углеводов и электролитов, жировых эмульсий) по известным формулам с учетом их дефицита (Дуткевич И.Г. и др., 1989).

ТТ дает большие возможности для коррекции состава циркулирующей крови не только за счет добавления недостающих ее компонентов, но и удаления клеток крови, белков, токсинов, антител, иммунных комплексов, метаболитов и других веществ, которые оказывают патогенное воздействие. Некоторые экзо- и эндотоксины можно связать и вывести из организма гемокорректорами дезинтоксикационного действия, увеличить их элиминацию через почки возможно форсированием диуреза дополнительной водной нагрузкой солевыми растворами, осмотическим диуретиком (маннитолом) или салуретиками (фуросемидом). Однако указанные способы детоксикации могут быть эффективными лишь при сохранении выделительной функции почек, связывании токсинов молекулой коллоидов или альбумина, возможности удаляемого вещества фильтроваться в почечном клубочке. При отсутствии этих условий могут быть использованы только эфферентные методы детоксикации - гемодиализ, плазмаферез, плазмасорбция и др.

Наконец, ТТ позволяет быстро и эффективно корригировать ОЦК при гипо- или гиповолемии. Для увеличения ОЦК при гиповолемии используют волемическое действие трансфузионных средств, показателем которого является волемический коэффициент (ВК). ВК равен приросту ОЦК, деленному на объем введенного трансфузионного средства. Он зависит от следующих факторов:

- 1) распределения введенной жидкости между сосудистым и внесосудистым пространством;
- 2) улучшения или ухудшения реологических свойств крови и микроциркуляции;
- 3) скорости выведения гемокорректора из организма через почки. Первый фактор определяется водосвязывающей способностью молекулы гемокор-

ректора (1 г декстана связывает около 20 мл воды, 1 г оксиэтил-крахмала - 25 мл воды, 1 г полиэтиленгликоля - 70-80 мл) и привлечением воды из внесосудистого пространства в сосудистое русло, фильтруемостью через капиллярную стенку. Поэтому полиглокин, реополиглокин, рондекс, неорондекс (растворы декстрана), волекам (раствор оксиэтилкрахмала), полиоксидин (раствор полиэтиленгликоля) способны увеличивать ОЦК за счет объема введенного гемокорректора и поступления в сосуды интерстициальной жидкости, а потому их ВК больше 1 (для полиглокина, рондекса, полиоксидина - 1,2; реополиглокина - 1,3; волекама - более 1,3). Низкомолекулярные коллоиды быстро покидают сосудистое русло и организм (через почки), потому их ВК менее 1 (у гемодеза - 0,8; желатиноля - 0,52). Солевые изоосмолярные растворы практически равномерно распределяются между сосудистым и интерстициальным сектором, причем последний в 3 раза больше сосудистого, поэтому их ВК не более 0,3. Далее, в зависимости от изменений реологических свойств циркулирующей крови и микроциркуляции трансфузионное средство способно возвращать в сосуды депонированную в тканях кровь (реополиглокин, реорондекс, полиоксидин, волекам) и в этом случае ОЦК возрастает, или увеличивать депонирование крови (консервированная донорская кровь и ее компоненты), поэтому ВК гемотрансфузионных средств оказывается меньше 1. От указанных выше факторов зависит и длительность волемического действия трансфузионных средств: она больше всего у полиглокина и меньше всего у солевых растворов. Знание приведенных данных позволяет прогнозировать волемический эффект ТТ.

Вместе с тем для предотвращения дегидратации интерстициального пространства при введении препаратов декстрана и оксиэтилкрахмала, а также 15-20% альбумина, у больных с дефицитом жидкости в организме до инфузии коллоидного раствора или одновременно с ним необходимо вводить изоосмолярные солевые растворы или раствор глюкозы.

С учетом описанных выше реальных лечебных возможностей современных трансфузионных средств и трансфузиологических операций можно следующим образом сформулировать понятие "трансфузионная терапия".

Трансфузионная терапия - метод коррекции нарушений гомеостаза и управления функциями организма направленным воздействием на свойства, состав и объем циркулирующей крови. Это достигается внутрисосудистым введением различных трансфузионных средств, а также трансфузиологическими операциями экстракорпоральной гемокоррекции, искусственного кровообращения и физиогемотерапией.

В настоящее время более правильно рассматривать показания к ТТ с патогенетических, а не нозологических позиций. Под показаниями к ТТ следует понимать те конкретные патологические изменения, которые можно устранить или уменьшить воздействием на состав, свойства и объем циркули-

рующей крови. Эти нарушения гомеостаза являются общими при различных заболеваниях и травмах. Например, независимо от конкретной причины острой кровопотери (травма, роды, язвенная болезнь, эрозия сосуда при опухоли и т. д.), характера и локализации поврежденного сосуда, при ней имеются гиповолемия, нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции, дефицит интерстициальной жидкости, снижение газотранспортной функции крови, а при массивной кровопотере - дефицит тромбоцитов и плазменных прокоагулянтов с возможными расстройствами гемостаза. Поэтому перечень показаний к ТТ будет практически одним и тем же в разных клинических дисциплинах (хирургии, терапии, акушерстве, гинекологии и др.).

Показаниями к ТТ являются:

- гиповолемия (при кровопотере, плазмопотере, дегидратации);
- дефицит форменных элементов крови;
- нарушения иммунитета (недостаточность гуморального иммунитета, аутоиммунные и аллергические заболевания);
- нарушения гемостаза (дефицит прокоагулянтов и тромбоцитов, тромбофилические гемостазиопатии);
- нарушения обменных процессов (белково-водного, электролитного обмена и КОС);
- недостаточность или невозможность энтерального питания (обеспечение парентерального питания);

- нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции;
- экзо- и эндотоксикозы;
- нарушения регенерации и трофики тканей, обусловленные анемией, гипопротемией (при этом требуется заместительная ТТ) или другими причинами (используется стимулирующее действие препарата крови "Глюнат" и фототерапии);
- обеспечение искусственного кровообращения.

По каждому из этих показаний разработаны программы ТТ, т.е. определены выбор трансфузионных средств, их конкретные дозы, последовательность, способ и скорость введения. Как правило, у больного может быть несколько показаний к ТТ, поэтому для него составляется индивидуальная комплексная трансфузионная программа. При этом учитываются допустимый объем жидкости, который может быть введен парентерально в течение суток, суточная потребность в воде, белках, углеводах, электролитах и их содержание в трансфузионных средствах, возможные противопоказания к тем или иным трансфузионным средствам.

Изложенные принципиальные положения о показаниях к ТТ, с одной стороны, облегчают положение клинициста, когда приходится решать вопрос о применении ТТ. Но, с другой стороны, это требует от него хорошего знания патофизиологии различных заболеваний и травм, умения диагностировать и определять степень нарушения гомеостаза.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Н.В. Минеева, О.Н. Кирина

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург

Гемолитические трансфузионные реакции обусловлены взаимодействием антител реципиента с соответствующими антигенами, присутствующими на эритроцитах донора. Этот процесс происходит в организме реципиента. Гораздо реже гемолитические реакции наступают в результате разрушения эритроцитов реципиента антителами донора. В литературе описан случай иммунологического конфликта между двумя несовместимыми образцами донорской крови за счет антигена Келл и антител к нему у доноров при отсутствии сенсибилизации к указанному антигену у реципиента, приведшей к посттрансфузионному осложнению (ПТО).

Интенсивному изучению механизма разрушения эритроцитов антителами способствовало применение для этих целей меток-эритроцитов, меченных радиоактивными изотопами технеция и

хрома (Mollison P., 1979; Rosse W., 1982). Установлено два механизма разрушения эритроцитов антителами: в кровеносном русле - внутрисосудистый гемолиз, и в тканях - внесосудистый гемолиз. Локализация процесса определяется характером и структурой антител реципиента.

Внутрисосудистое разрушение эритроцитов

Наиболее частой причиной внутрисосудистого гемолиза являются антитела, способные фиксировать комплемент после их адсорбции на несовместимых перелитых эритроцитах. Образовавшийся комплекс антиген-антитело фиксирует комплемент и активирует каскад его компонентов, что приводит к лизису мембраны и разрушению эритроцитов донора в сосудистом русле реципиента. Этот механизм гемолиза приводит к самой опасной трансфузионной реакции. Клинические признаки могут проявиться после трансфузии не-

значительного объема несовместимой крови или во время биологической пробы на совместимость. Наиболее частой причиной внутрисосудистого гемолиза является несовместимость эритроцитов донора и реципиента по системе антигенов АВО. Естественно, встречающиеся анти-А, анти-В антитела, регулярно присутствующие у лиц, не имеющих соответствующего антигена, реагируют с эритроцитами, несущими этот несовместимый антиген, при температуре тела. Переливание 200 мл несовместимых эритроцитов реципиенту с активными анти-А, анти-В антителами приводит к полному внутрисосудистому гемолизу эритроцитов в течение часа. При переливании большего объема (500-1000 мл) эритроцитов реципиенту с низким уровнем соответствующих антител происходит насыщение перелитых эритроцитов антителами, клинических признаков ПТО не появляется. Через несколько дней уровень антител у реципиента повышается и, если соответствующее число иммуноглобулинов будет связано с мембраной каждой клетки, разрушение эритроцитов возобновится, что приведет к появлению клинических признаков гемолитической реакции (Seyfried H., Walewska J., 1987). Тяжесть ПТО зависит также от уровня компонентов комплемента в сыворотке у реципиента, при снижении которого гемолиз при переливании несовместимой крови не наступает. Способность антител фиксировать комплемент определяется присутствием на тяжелых цепях зоны, взаимодействующей с первым компонентом комплемента. Такая зона отсутствует в IgA, но присутствует в IgM и некоторых субклассах IgG (IgG1, IgG3). Однако, несмотря на то, что резус-антитела являются иммуноглобулинами класса M и G, они не фиксируют комплемент и не способны поэтому вызывать внутрисосудистый гемолиз эритроцитов. Это явление обусловлено особенностями строения антигенов системы резус: антигенные детерминанты расположены друг от друга на расстоянии гораздо больше, чем необходимо для того, чтобы две молекулы антител соединились коротким мостиком - C1 молекулой комплемента, состоящей всего из 18 полипептидных цепей (что является обязательным условием для фиксации комплемента и гемолиза).

Внесосудистое разрушение эритроцитов

Переливание крови, несовместимой по антигенам системы резус, вызывает внесосудистый гемолиз. При этом в кровеносном русле происходит процесс адсорбции антител на несовместимые эритроциты. Комплекс антиген-антитело распознается Fc-рецепторами клеток ретикулоэндотелиальной системы (моноцитов, макрофагов). За контактом эритроцитов с клетками следует фагоцитоз, приводящий к внутритканевому гемолизу. Этот процесс происходит в основном в селезенке и частично в печени.

Анти-D и другие антитела Rh-системы являются типичным примером антител, не связывающих комплемент, вовлекающихся в механизм

внесосудистого гемолиза. Некоторые антитела при связывании с соответствующим антигеном на эритроцитарной мембране связывают комплемент, но не могут его полностью активировать. После связывания с C3-фрагментом процесс активации соответствующих компонентов останавливается. Примером такого типа антител являются анти-Кидд-антитела. Сенсibilизированные эритроциты, подобно клеткам покрытым IgG, не связывающими комплемент, распознаются моноцитами и макрофагами. Эти клетки взаимодействуют не только с рецептором для Fc-фрагментов, но и с рецептором для C3-фрагмента комплемента. Деструкция эритроцитов имеет место, главным образом, в печени.

Изучение разрушения малого объема (0,1-0,5 мл) эритроцитов, меченных Cr51 показало, что 50% несовместимых клеток элиминируется в течение 20 мин антителами, не связывающими комплемент, и в течение 2-3 мин - комплементсвязывающими антителами. Внесосудистый гемолиз может быть связан с внутрисосудистым гемолизом в результате контакта эритроцитов с макрофагами крови.

В кровеносном русле не происходит разрушение комплекса антиген-антитело путем взаимодействия с Fc-рецепторами гранулоцитов и моноцитов по двум причинам:

- 1) концентрация таких рецепторов на данных клетках мала;
- 2) взаимодействие тормозится прямым соединением антител с Fc-рецепторами клеток.

На этом принципе основано введение антител для ингибции иммунного ответа при предотвращении сенсibilизации к антигену D системы резус при беременности у резус-отрицательных женщин.

Отсроченные трансфузионные гемолитические реакции (ОТГР)

Этот тип реакций имеет место у реципиентов, сенсibilизированных эритроцитарными антигенами при предшествующих трансфузиях или при беременности. Сенсibilизация к антигенам эритроцитов как гуморальный иммунный ответ приводит к длительному существованию лимфоцитов памяти. Хотя уровень циркулирующих антител в крови может снижаться до уровня невыявляемости, повторная реиммунизация приводит к быстрому иммунному ответу и повышению титра антител в сыворотке (Chaplin., 1984).

В лабораторных тестах иммунные антитела не определяются или пропускаются из-за низкой концентрации в сыворотке. Антигены, присутствующие на переливаемых эритроцитах, стимулируют вторичный иммунный ответ и выработку соответствующих антител. Через несколько дней или недель после переливания концентрация антител в кровеносном русле повышается, молекулы антител связываются с антигенными детерминантами на эритроцитах, вызывая гемолиз. В ОТГР вовлекаются антитела Rh-системы (анти-с, анти-Е, анти-С) и Келл-системы (анти-К). ОТГР более часто встречаются у женщин, чем у

мужчин, в соответствии с предрасположенностью женщин к аллоиммунизации. Так как выработка стимулированных антител возрастает, интенсивность разрушения эритроцитов пропорциональна концентрации антител. Процесс зависит также от количества перелитых эритроцитов, находящихся в циркуляции. ОТГР встречаются редко и распознаются плохо. Этот тип реакций мало знаком клиницистам. Течение процесса обычно средней тяжести, однако имеют место гемоглинурия, почечная недостаточность и даже смертельные исходы. Диагностируются ОТГР по результатам исследования сыворотки реципиента в образце крови, взятом до трансфузии. При этом выявляются слабоактивные антитела, аутоантитела на эритроцитах (положительный прямой антиглобулиновый тест). В элюате, полученном с эритроцитов реципиента, обнаруживаются антитела того же типа, что и в сыворотке.

Клинические проявления трансфузии несовместимой крови

Кроме индивидуальной чувствительности, клинические проявления трансфузии несовместимой крови зависят от следующих свойств антител: класса иммуноглобулинов, специфичности, способности активировать комплемент, концентрации. Объем перелитой крови, число антигенных детерминант на эритроцитарной мембране, активность Fc-рецепторов на клетках ретикуло-эндотелиальной системы также влияют на проявление и интенсивность клинических реакций. В одних случаях иммунологические гемолитические конфликты могут привести к смертельному исходу, а в других - только к отсутствию ожидаемого эффекта от трансфузии. Риск возникновения иммунологического конфликта гемолитического типа зависит от частоты встречаемости антител к антигенам эритроцитов в крови потенциальных реципиентов.

Частота встречаемости антител в крови доноров и реципиентов (Mollison et al., 1988): анти-D - 0,93%; анти-Келл - 1,31%; анти-E - 0,5%; анти-c - 0,5%; анти-e - 0,17%; анти-Кидд - 0,2%; анти-Lea - 0,17%; анти-C - 0,17%; анти-Fya - 0,44%.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ДОНОРОВ

А.А. Соломаха

Областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, г. Пенза

Многопрофильные лечебно-профилактические учреждения в своей структуре имеют отделения клинической трансфузиологии (ОКТ). Основная роль ОКТ состоит в заготовке донорской крови, производстве из нее компонентов, обеспечении клинических подразделений эритроцитарной массой, свежемороженой плазмой. ОКТ контролирует выполнение исследований содержания аланинаминотрансферазы, гемо-

Распределение выявленных антител среди категорий больных и доноров различно: чаще антитела выявляются у терапевтических и хирургических больных (74%), затем у гинекологических больных и беременных женщин (20%), реже у доноров крови (4%) (Walker R, 1989).

Определение антител у реципиентов перед трансфузией необходимо для предотвращения гемолитических реакций. Для этого образцы крови реципиента должны быть взяты не раньше двух суток до переливания. У реципиентов, получивших серию трансфузий, скрининг антител должен быть повторен через 2-3 дня и через 2-3 недели после последней трансфузии. Необходимо документировать каждое выявление антител: реципиент, иммунизированный антигенами эритроцитов, должен иметь соответствующий документ результатов иммунологических тестов с указанием специфичности антител и рекомендаций по подбору совместимого образца крови для возможной трансфузии.

Основные причины трансфузий несовместимой крови

1) Технические ошибки: неправильная маркировка образцов, перепутывание образцов крови доноров, нарушение методик проведения исследований крови донора и реципиента.

2) Ошибки при выявлении антигенов АВО и резус: низкое качество реактивов, применение реактивов с истекшим сроком годности, индивидуальные особенности строения антигенов, ослабление активности антигенов, нарушение методики исследования.

3) Ошибки при проведении пробы на совместимость: применение низкочувствительных проб, наличие антител в малых концентрациях в сыворотке реципиента, нарушение методики исследования, непроведение исследования антител в сыворотке реципиента.

Устранение причин, вызывающих данные ошибки, обеспечивает проведение трансфузий без гемолитических реакций.

глобина, серологических тестов на наличие сифилиса, вирусного гепатита В, С, ВИЧ, бактериологического исследования образцов донорской крови [1,4].

Важным в деятельности ОКТ является медицинское освидетельствование доноров крови, плазмы, клеток крови, которое осуществляется в соответствии с приказом МЗ РФ от 14 сентября 2001г. №364 "По-

рядок медицинского обследования донора крови и ее компонентов".

Целью исследования явилось клиническое изучение лабораторных показателей крови доноров отделения переливания крови Областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко г. Пензы. Нами выполнялись следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, иммунограмма для оценки функционирования гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Определяли уровень иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG по методике Манчини, количество Т-лимфоцитов методом розеткообразования. Нами проводилась оценка состояния неспецифической резистентности организма в связи с уровнем нейтрофилов в крови, НСТ-активности* и катионным белкам (ЛКБ). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) использовали для оценки аутоиммунного статуса [2,3].

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 53 человека, которые стали донорами отделения переливания крови. Возраст - от 20 до 45 лет. Среди них: женщин - 20, мужчин - 33. Для выполнения общего анализа крови ее брали из пальца. Выполнение НСТ-теста, ЛКБ, Т-лимфоцитов, ЦИК, иммуноглобулинов осуществлялось путем забора венозной крови локтевого сгиба. Полученные данные подвергались статистической обработке.

Результаты исследования. Нами установлено, что в представленных общих клинических анализах крови отсутствуют изменения лейкоформулы, скорости оседания эритроцитов, соотношения палочкоядерных, сегментоядерных, эозинофильных гранулоцитов соответствует нормальным значениям.

В исследуемой группе общее количество лейкоцитов составляло от $3,8$ до $15,0 \cdot 10^9$, в среднем - $5,7 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л. Два наблюдения характеризовались увеличением количества лейкоцитов в сравнении с основной группой: $10,2 \cdot 10^9$ и $15,0 \cdot 10^9$ /л. Моноциты распределялись от 1 до 11% в лейкоформуле, что в среднем составило $4,7 \pm 0,4 \cdot 10^9$ /л. В свою очередь процентное содержание лимфоцитов находилось в пределах от 9 до 43%, в среднем это составило $32,0 \pm 1,0\%$, их абсолютное содержание было в пределах $0,88 - 3,0 \cdot 10^9$ /л, в среднем - $1,77 \pm 0,07 \cdot 10^9$ /л, лишь в одном наблюдении мы отметили истинную лимфоцитопению. Изучение активности нейтрофилов (НСТ-тест) позволило выявить, что пределы значений распределялись от 6 до 22%, а среднее значение составило $11,7 \pm 0,55\%$ титруемых единиц.

Нами отмечено, что катионные белки нейтрофилов имели пределы $1,28-2,37$ усл. ед., их среднее значение было $1,59 \pm 0,025$ усл. ед. Целесообразно

подчеркнуть, что иммуноглобулины IgA находились в пределах $142 - 222$ мг%, среднее значение которых было $192 \pm 2,9$ мг%. Иммуноглобулины IgM выявились в пределах $96-135$ мг%, среднее значение - $119 \pm 1,2$ мг%. Иммуноглобулины IgG наблюдались в пределах значений от 882 до 1092 мг%, в среднем - $987,8 \pm 6,8$ мг%.

Клеточный иммунитет мы оценивали по абсолютному количеству Т-лимфоцитов, значения которого находились в пределах от 50 до 73%, среднее значение - $59,6 \pm 1,0\%$. Однако, в 4% наблюдений количество Т-лимфоцитов равнялось 42%.

Среди доноров у 70% были выражены значительные колебания ЦИК от 84 до 122 усл. ед., что в среднем составило $84,5 \pm 2,38$ усл. ед.

Обсуждение. В результате проведенного исследования выявлены следующие особенности, которые могут указывать на наличие латентно протекающих заболеваний у доноров крови, плазмы, клеток крови. Например, установлено, что в 55% наблюдений, по НСТ-тесту, активность нейтрофилов образцов донорской крови значительно повышена, в то же время, не определялось активации или угнетения гуморального звена иммунной системы. Однако, обращает на себя внимание факт увеличения числа доноров с высоким уровнем в крови ЦИК [5].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения анамнеза и состояния здоровья потенциальных доноров при проведении медицинских осмотров. Исследование информативности иммунных показателей крови доноров могло бы быть актуальным для оценки нормы и отклонений, связанных с адаптацией организма.

Литература.

1. Жибурт Е.Б. Трансфузиология. 2002. 736 с.
2. Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Череев А.Н., Ковальчук Л.В., Лебедев К.А. Оценка иммунного статуса человека //Методические рекомендации. М., 1984.36с.
3. Шафеев М.Ш. Влияние экологических факторов на иммунный статус //Казанский Медицинский Журнал. 2000.№5.С.436-440.
4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. СПб: Издательство «Питер». 2000. 320с.
5. Ablin R., Conder M. Possible immunosuppressive factors in blood products //Arm.Int.Med. 1984.Vol.100.№1.P.155-156.

* Тест восстановления нитросинего тетразолия.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПО КАРАНТИНИЗАЦИИ ПЛАЗМЫ

Е.Б. Науменко

Станция переливания крови, г. Рубцовск

Основной задачей любого учреждения Службы крови является не только производство высокоэффективных гемотрансфузионных сред, но и обеспечение вирусной безопасности выпускаемой продукции.

Актуальность проблемы с каждым годом возрастает, т.к. заболеваемость ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами в России продолжает расти. К сожалению современные технические возможности апробации донорской крови не дают полной гарантии ее вирусной безопасности, особенно в серонегативном периоде вирусносительства. В связи с этим назрела необходимость выдерживать заготовленную плазму в замороженном состоянии в течение возможного серонегативного периода с повторным обследованием крови доноров для подтверждения ее вирусной безопасности, либо для получения информации о заболевании или вирусносительстве донора и, в таком случае, изъятие забракованной плазмы с последующим ее уничтожением. Такой процесс хранения плазмы называем карантинизацией. В Рубцовской СПК с января 2001 г. осуществляется 4-х месячная карантинизация донорской плазмы. В карантин закладывается вся плазма, заготовленная как в СПК, так и в выездных условиях. В начале нашей работы мы, также как и другие учреждения службы крови, встретились с проблемой повторного обследования доноров. Задача оказалась сложной, но выполнимой, особенно в условиях нашего небольшого города. После окончания срока карантинизации нами составляются списки доноров, не прошедших повторного обследования. Далее с помощью средств связи (по телефону) и письменного извещения приглашаем донора персонально на СПК. В случае его неявки, силами и средствами СПК осуществляем взятие образцов крови декоров по месту жительства (путем подворного объ-

езда), таким образом, мы добились достаточно высоких результатов повторного обследования доноров, чья плазма заложена в карантин. За период январь 2001 г. по июнь 2002 г. нам удалось провести повторное обследование у 88,6% образцов заготовленной и карантинизированной плазмы. Из них изъято и уничтожено 187 образцов плазмы, что составило 1,6% от общего количества заложеной в карантин плазмы, в том числе - 50 образцов по ВИЧ, 74 - ВГС, 34 - по гепатиту В, 29 - по сифилису. При дальнейшем исследовании образцов, положительных на ВИЧ-инфекцию в АКЦПБ СПИД, диагноз ВИЧ-инфекция не подтвердился.

Высокий процент охвата повторным исследованием карантинизированной плазмы позволил полностью (100%) обеспечить плазмой все ЛПУ и близлежащие районы, что в значительной мере снизило риск заражения больных инфекционными заболеваниями, передаваемыми через кровь.

Но мы также не останавливаемся на достигнутом. Для обеспечения нашей работы и во избежание ошибок при выбраковке плазмы из карантина разрабатывается и внедряется компьютерная программа карантинизации плазмы.

Помимо этого на нашей станции с 2002 г. существует банк крови. С 2002 г. мы замораживаем и храним в нем эритроцитную массу. Нашей целью является выдача в лечебную сеть эритроцитной массы, заложеной в карантин и прошедшей повторное обследование. Но пока возможность нашей материально-технической базы недостаточна, чтобы полностью выполнить эту задачу. Но мы надеемся, что в скором будущем претворим ее в жизнь. Пока мы обеспечиваем карантинизированными эритроцитами педиатрическую и акушерскую службу.

**ВЛИЯНИЕ ВОЛЮМОТЕРАПИИ НОВЫМ ПРЕПАРАТОМ
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА (6% HES 130/0,4) НА ПРОЦЕССЫ
КОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ОБШИРНЫМ
АБДОМИНАЛЬНЫМ ОПЕРАЦИЯМ**

Gerd Haisch, MD, Joachim Boldt, MD, Claudia Krebs, Bernhard Kumle, MD, Stefan Suttner, MD, Andreas Schultz, MD.

Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, отделение клинической хирургии, клиника Людвигсхафена, Людвигсхафен, Германия

Новый препарат гидроксиптилкрахмала (HES) со средней молекулярной массой 130000 Да и степенью замещения 0,4 обладает привлекательными фармакокинетическими свойствами. В нашей работе мы изучили влияние этого препарата на систему коагуляции, а также сравнили данное влияние с таковым у инфузионных сред на основе желатина. Проспективно, случайно выбранные 42 больных, которым выполнялось значительное по объему абдоминальное хирургическое вмешательство, получали до первых послеоперационных суток или HES 130/0,4 (n=21), или препараты желатина. ЦВД поддерживалось на уровне 10-14 мм. рт. ст. В пробах артериальной крови измерялись стандартные параметры коагуляции. Кроме того, выполнялась модифицированная тромбэластограмма (TEG) с использованием различных активаторов. К утру первых послеоперационных суток больным было введено 2830 ± 350 мл желатина или 2430 ± 310 мл HES 130/0,4. Необходимость применения крови или ее препаратов, а также стандартные параметры коагуляции принципиально не отличались у двух групп больных. После индукции анестезии данные тромбэластограммы в обеих группах были в пределах нормы. Время свертывания и ретракции сгустка существенно не изменялись ни в одном из измерений тромбэластограммы в течение всего периода исследования. Кинетика тромбообразования (время образования тромба) значительно увеличивалась непосредственно после операции, однако, существенных различий между двумя группами не наблюдалось. К утру первых послеоперационных суток время образования тромба возвращалось к почти нормальным значениям за исключением апрогитин-активированной тромбэластограммы. Мы установили, что применение умеренных доз препарата HES 130/0,4 у больных, подвергающихся обширным абдоминальным операциям, вызывает такие же изменения коагуляции, как и применение общепринятой инфузионной терапии возмещения объема желатином.

Абсолютный или относительный дефицит внутрисосудистого объема обычно имеет место у больных во время хирургических вмешательств вследствие кровопотери или влияния биологически активных веществ, вызывающих вазодилатацию. Гиповолемия приводит к нарушению кровообращения, в результате чего страдает доставка питательных веществ тканям. Таким образом, адекватное восстановление внутрисосудистого объема является важным терапевтическим направлением в ведении хирургиче-

ских больных (1). Выбрать идеальную инфузионную стратегию с целью возмещения внутрисосудистого объема до сих пор крайне сложно. Помимо кристаллоидов в лечении гиповолемии наиболее часто применяются такие коллоиды, как препараты желатина и гидроксиптилкрахмала (HES) (2).

Желатин имеет минимальное негативное влияние на систему коагуляции, тогда как препараты HES нарушают гемостаз. Спектр осложнений колеблется от мягких, невыраженных нарушений гемостаза, до развития жизненно опасных кровотечений (3,4). Разработан новый препарат гидроксиптилкрахмала, имеющий меньшую молекулярную массу (130000 Да), меньшую степень замещения (0,4) и более низкий профиль молекулярного распределения по сравнению с другими применяемыми препаратами HES. Вследствие улучшенных физико-химических свойств HES 130/0,4 элиминируется быстрее, чем среднемолекулярные (200000 Да) или крупномолекулярные (450000 Да) препараты HES. Кроме того, HES 130/0,4 не аккумулируется в плазме даже после многократного применения, а эффективность сохраняется (5,6). Можно ожидать меньшее влияние данного препарата на систему гемостаза по сравнению с таковым у других препаратов HES, поскольку отрицательное воздействие на коагуляцию обусловлено значениями молекулярной массы и степенью замещения (7,8). В ряде стран препарат HES 130/0,4 уже рекомендован для лечения больных с гиповолемией. Однако, подробная информация о влиянии этого препарата на систему гемостаза отсутствует. Целью работы явилось изучение влияния нового препарата HES 130/0,4 на систему гемостаза пациентов, подвергающихся обширным абдоминальным хирургическим вмешательствам. Кроме того, применение препарата HES 130/0,4 сравнивали с уже принятой стратегией возмещения внутрисосудистого объема желатином.

Методы

В исследование было включено 42 пациента, которым выполнялись обширные абдоминальные операции по поводу онкологических заболеваний. Исследование согласовано с комитетом по этике. Пациенты предоставляли свое информированное согласие. Наличие следующих критериев у больных служило основанием для исключения пациентов из исследуемых групп: сердечная недостаточность (3-4 класс по Нью-йоркской классификации), почечная недостаточность (уровень креатинина > 2 мг/дл), пе-

ченочная дисфункция (АСТ > 40 Ед/л, АЛТ > 40 Ед/л), предоперационная анемия (гемоглобин < 10 г/дл), предоперационная дисфункция системы гемостаза (количество тромбоцитов < $100 \cdot 10^9/\text{л}$, АЧТВ > 70 сек., фибриноген < 2 г/дл, антитромбин-3 < 40%), а также сведения о приеме ингибиторов циклооксигеназы.

Утром, за час до операции, все больные получали премедикацию, состоящую из перорального мидозалама. Индукция анестезии проводилась тиопенталом (5 мг/кг) и фентанилом (3 мкг/кг). Нейромышечная блокада осуществлялась введением векурония (0,1 мг/кг). Анестезия поддерживалась введением фентанила, векурония и ингаляцией изофлюрана в необходимых для больного дозах. ИВЛ проводилась всем пациентам (закись азота 60%). Сатурация артериальной крови была более 95%, напряжение углекислого газа в конце выдоха составляло 35-40 мм.рт.ст. Интра и постоперационный мониторинг гемодинамики включал в себя непрерывное наблюдение за ЭКГ, измерение артериального и центрального венозного давления. Для обеспечения нормотермии во время операции использовались согревающие системы и нагревающие растворы устройства. Пациентов периоперационно курировали анестезиологи, не вовлеченные в исследование.

Пациенты были рандомизированы с помощью компьютерной программы случайных чисел. Пациенты первой группы (n=21) получали 4% желатин (В. Braun, Германия) до утра первых послеоперационных суток. Больным второй группы (n=21) назначался 6% HES 130/0,4 (Fresenius, Германия). Оба препарата рекомендованы для лечения гиповолемии. Внутривенной инфузией центральное венозное давление поддерживалось на уровне 10-14 мм.рт.ст. на протяжении всего периода исследования. Эритроцитарная масса назначалась при гемоглобине менее 9 г/дл, свежемороженая плазма – при наличии кровотечения, а также при удлинении АЧТВ более 70 сек, снижении уровня фибриногена ниже 2 г/дл или антитромбина-3 менее 40%. Для возмещения потерь жидкости с перспирацией, мочой, по нозогастральному зонду, а также для разведения препаратов (например, антибиотиков) применялся раствор Рингера. Во время операции всем пациентам рутинно назначался раствор Рингера-лактат в дозе 500 мл/час. Все пациенты после операции переводились в отделение интенсивной терапии. ИВЛ продолжалась до тех пор, пока пациенты не были готовы к экстубации. Параметрами готовности к экстубации больных были: стабильная гемодинамика, адекватное спонтанное дыхание и нормотермия – 36 градусов С.

В артериальной крови рутинными лабораторными методами измерялись стандартные показатели коагуляции (антитромбин-3, фибриноген, количество тромбоцитов, АЧТВ). Отдельно проводили забор 5 мл крови с цитратом для исследования активированной тромбоэластографии, используя 4-х каналный тромбоэластографический анализатор (гоТЕG, Nobis Diagnostics, Германия). Тест тромбоэластографии прово-

дили в течение 10 минут после забора крови. Анализатор аспирировал кровь при помощи системы автоматической пипетки. Измерение проводил тот же сотрудник, что и осуществлял забор крови. гоТЕG анализаторы используют системы с различной мощностью трансдукции, по сравнению с традиционными образцами анализаторов тромбоэластографии, что делает их менее уязвимыми к механическому воздействию, передвижению и вибрации (9). Проводились следующие измерения: Внутренняя тромбоэластография: для мониторинга внутреннего пути активации коагуляционного каскада (факторы свертывания 12, 11, 9, 8, 10, 2, 1, тромбоциты) применяли поверхностные активаторы (частичный тромбопластин мозга кроликов); Внешняя тромбоэластография: для мониторинга внешнего пути активации коагуляционного каскада (факторы свертывания 7, 10, 5, 2, 1, тромбоциты) применяли тканевой тромбопластин (экстракт мозга кроликов); Гепариназная тромбоэластография: для определения эффективности гепарина последний инактивируется гепариназой (2 Ед/мл); Апротинин-тромбоэластография: для определения *in vitro* ингибирующей фибринолиз активности апротинина с ним (раствор апротинина в дозе 10000 ингибирующих калликреин единиц) проводят внешнюю тромбоэластографию. В сравнении с результатами внешней тромбоэластографии данный тест в течение 5 минут показывает наличие гиперфибринолитической активности. Применение анализатора гоТЕG обеспечивает постоянную оценку **ретракции сгустка**, позволяющей определить начало коагуляции (время коагуляции [СТ] – время реакции [г] при стандартной тромбоэластографии), кинетику тромбообразования (время тромбообразования [CFT] – время коагуляции [к] при стандартной тромбоэластографии) и максимальное тромбообразование ([MCF] – максимальная амплитуда [МА] при стандартной тромбоэластографии). Все измерения были произведены после индукции анестезии до начала операции (перед назначением коллоидов – Т0), сразу после операции (Т1) и утром первых послеоперационных суток (Т2).

Перед началом исследования было определено необходимое число пациентов в каждой группе для достоверности анализа, используя имеющиеся в публикациях данные о влиянии препарата HES 130/0,4 на результаты тромбоэластографии (10). В предыдущих работах было отмечено увеличение времени реакции на 50% после назначения препарата HES 130/0,4. Однако, клинически значение этого феномена минимально. Потребовалось наличие по 21 пациенту в каждой группе для возможности использования стандартного отклонения, погрешности а 0,05 (**двусторонней**), погрешности второго типа 0,2. Данные были представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Таблица случайных чисел для рандомизации пациентов была составлена с использованием программы FileMaker Pro 4,0 (FileMaker, Inc., Santa Clara). Статистический анализ был осуществлен пакетом компьютерных программ SPSS/PC+ 4,0 (SPSS, Inc., Chicago). Для категориальных результа-

тов применялись, если это было необходимо, **x2 анализ с точными тестами Фишера**. Непараметрический тест (ранкированная сумма Вилкоксона) применялся для параметров, которые **не могут быть распределены**, например, факт применения препаратов крови. **Различия от первого измерения, а также различия между двумя группами оценивались двусторонним анализом для повторения данного измерения (в соответствии с тестом Scheffe)**. Значения $p < 0,05$ признавались достоверными.

Результаты

Две группы не отличались между собой по демографическим параметрам, характеру операции и исходу (Табл. 1). Режим применения аллогенной крови (эритроцитарной массы) и ее препаратов (свежезамороженная плазма) не отличалось между группами (Табл. 1). Приблизительно 2000 мл каждого из растворов было введено к концу операции. Общее количество коллоидов к первым послеоперационным суткам составило 2830 +/-350 мл желатина и 2430 +/-310 мл HES 130. Применение кристаллоидов, диурез, послеоперационные потери крови по дренажам были схожими у обеих групп (Табл. 2). Гемодинамический профиль в обеих группах был схожим (Табл. 3). Степень гемодилюции и стандартных параметров коагуляции не отличались между группами в течение всего периода исследования (Табл.3).

Все параметры тромбоэластографии были в пределах нормы без различий между группами и по

сравнению с первым исследованием (Рис 1-3). На протяжении всего периода исследования ни время свертывания, ни максимальное тромбообразования не изменялись (Рис. 1-3). Время образования тромба по данным внешней тромбоэластографии значительно увеличивалось после операции в обеих группах (желатин: с 76+-17 сек. до 113 +/- 25 сек; HES 130: с 84+-18 сек до 122 +/- 25 сек) (Рис. 1). Время образования тромба по данным внутренней тромбоэластографии также значительно увеличивалось после операции по сравнению с данными первого измерения (желатин: с 66+-15 сек. до 108 +/- 22 сек; HES 130: с 70 +/- 15 сек до 115 +/- 24 сек) (Рис. 2). Подобное увеличение времени образования тромба после операции было получено и по данным тромбоэластографии с применением апротинина (желатин: с 77+-18 сек. до 119 +/- 25 сек; HES 130: с 80 +/- 17 сек до 124 +/- 24 сек) (Рис. 3), а также с применением гепарина (желатин: с 62+-13 сек. до 89 +/- 20 сек; HES 130: с 70 +/- 12 сек до 96 +/- 15 сек) (Рис. 4). Несмотря на увеличение времени образования тромба, все измерения, проведенные после операции, показали нормальные значения данного параметра. Значительных различий между группами не было. Во всех измерениях, за исключением тромбоэластографии с добавлением апротинина, время образования тромба к концу исследования вернулось к исходным значениям.

Таблица 1. Характеристики больных и периоперационные данные.

	Желатин (n=21)	HES 130/0,4 (n=21)
Возраст (годы)	63 ± 10	62 ± 10
Пол (Ж/М)	12/8	11/9
Рост (см)	170 ± 6	172 ± 7
Вес (кг)	77 ± 11	74 ± 10
АОА (2/3)	10/11	9/12
Продолжительность (мин)		
операции	169 ± 77	177 ± 75
анестезии	253 ± 76	263 ± 72
Тип операции		
резекция прямой кишки	8	9
гастрэктомия	7	6
операция Уиппля	2	1
операции на пищеводе	1	3
резекция поджелудочной железы	3	2
Аллогенные кровь/препараты крови		
эритроцитарная масса (дозы/группа)	17	14
больные, которым не применяли эритроцитарную массу	11	14
СЗП (дозы/группа)	12	12
больные, которым не применяли СЗП	17	16
Выжившие больные	все	все
АОА – Американское Общество Анестезиологов, физический статус		
СЗП – свежемороженая плазма.		

Таблица 2. Общий введенный и выделенный объем.

	После операции	Первые ПОС
Кристаллоиды (мл)		
Желатин	2520 ± 310	5530 ± 440
HES 130/0,5	2480 ± 390	5790 ± 480
Коллоиды (мл)		
Желатин	2020 ± 310	2830 ± 350
HES 130/0,4	1810 ± 320	2430 ± 310
Моча (мл)		
Желатин	830 ± 290	2240 ± 380
HES 130/0,4	610 ± 270	2360 ± 320
Потери крови по дренажам (мл)		
Желатин		580 ± 290
HES 130/0,4		480 ± 250

Первые ПОС – утро первых послеоперационных суток.
HES – гидроксипроксиэтилкрахмал.

Таблица 3. Гемодинамические и лабораторные показатели.

	Исходный уровень	После операции	Первые ПОС
САД (мм.рт.ст.)			
Желатин	77 ± 11	90 ± 12	76 ± 12
HES 130/0,4	83 ± 12	92 ± 13	79 ± 13
ЦВД (мм.рт.ст.)			
Желатин	7 ± 2	12 ± 2	13 ± 2
HES 130/0,4	7 ± 2	12 ± 2	12 ± 2
ЧСС (в 1 мин.)			
Желатин	73 ± 11	81 ± 13	85 ± 13
HES 130/0,4	75 ± 10	82 ± 12	81 ± 14
Гемоглобин (г/дл)			
Желатин	12,9 ± 1,1	11,1 ± 1,2	10,10,3 ± 1,0
HES 200/0,5	12,7 ± 1,2	10,4 ± 1,0	10,9 ± 0,9
Количество тромбоцитов (10 ⁹ /л)			
Желатин	304 ± 101	219 ± 91	231 ± 93
HES 130/0,4	300 ± 55	201 ± 55	219 ± 56
АЧТВ (норма 25-40 сек.)			
Желатин	31 ± 3	35 ± 3	38 ± 5
HES 130/0,4	32 ± 3	36 ± 4	39 ± 4
Фибриноген (норма 150 – 400 мг/дл)			
Желатин	499 ± 118	310 ± 96	456 ± 113
HES 130/0,4	487 ± 88	305 ± 59	432 ± 94
АТ – 3 (норма 80-100 %)			
Желатин	82 ± 11	64 ± 12	72 ± 12
HES 130/0,4	85 ± 12	61 ± 15	74 ± 13

САД – среднее артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АТ-3 – антитромбин – 3.

Рисунок 1. Изменения времени свертывания (СТ) (начало коагуляции, норма < 50 сек.); время тромбообразования (CFT) (кинетика тромбообразования норма < 180 сек.); максимальная ретракция сгустка (MCF) (норма 53 – 74 мм) с использованием внешней активации тканевым тромбопластином (внешняя тромбоэластография). Среднее значение \pm стандартное отклонение; T0 – после индукции анестезии перед назначением коллоидов, T1 – непосредственно после операции, T2 - спустя 24 часа после операции, HES – гидроксизтилкрахмал. $p < 0,05$ отличия по сравнению с данными первого измерения (исходного уровня).

Рисунок 2. Изменения времени свертывания (СТ) (начало коагуляции, норма < 160 сек.); время тромбообразования (CFT) (кинетика тромбообразования норма < 180 сек.); максимальная ретракция сгустка (MCF) (норма 53 – 74 мм) с использованием активации поверхностным активатором (активация внутреннего пути [внутренняя тромбоэластография]). Среднее значение \pm стандартное отклонение; T0 – после индукции анестезии перед назначением коллоидов, T1 – непосредственно после операции, T2 - спустя 24 часа после операции, HES – гидроксизтилкрахмал. $p < 0,05$ отличия по сравнению с данными первого измерения (исходного уровня).

Рисунок 3. Изменения времени свертывания (СТ) (начало коагуляции, норма < 50 сек.); время тромбообразования (CFT) (кинетика тромбообразования норма < 180 сек.); максимальная ретракция сгустка (MCF) (норма 53 – 74 мм) с использованием внешней активации с ингибированием *in vitro* фибринолиза апротинином (тромбоэластография с апротинином). Среднее значение \pm стандартное отклонение; T0 – после индукции анестезии перед назначением коллоидов, T1 – непосредственно после операции, T2 - спустя 24 часа после операции, HES – гидроксизтилкрахмал. $p < 0,05$ отличия по сравнению с данными первого измерения (исходного уровня).

Рисунок 4. Изменения времени свертывания (СТ) (начало коагуляции, норма < 160 сек.); время тромбообразования (CFT) (кинетика тромбообразования норма < 180 сек.); максимальная ретракция сгустка (MCF) (норма 53 – 74 мм) с использованием внутреннего пути активации с инактивацией гепариной гепарина для определения эффективности гепарина (тромбоэластография с гепариной). Среднее значение \pm стандартное отклонение; T0 – после индукции анестезии перед назначением коллоидов, T1 – непосредственно после операции, T2 - спустя 24 часа после операции, HES – гидроксизтилкрахмал. $p < 0,05$ отличия по сравнению с данными первого измерения (исходного уровня).

Обсуждение

Мы использовали модифицированный тромбозаграфический мониторинг, который в отличие от применения традиционной тромбозаграфии позволяет выявить различные аспекты коагуляции быстрее и качественно за счет активированной тромбозаграфии (11-13). Мы не измеряли уровни единичных факторов свертывания таких, например, как фактор Виллебранда. Поскольку их значимость ограничена в случаях оценки влияния различных программ волюмической нагрузки на процессы коагуляции. Уровни единичных факторов свертывания могут значительно снижаться, но при этом, значительно не влияя на процесс гемостаза. Таким образом, проведение тромбозаграфии стало общепринятым методом оценки изменений коагуляции после волюмической нагрузки (14-16).

Основным результатом настоящей работы является вывод, что умеренные дозы препарата HES 130/0,4 отрицательно не влияют на процессы коагуляции. Модифицированный тромбозаграфический мониторинг с использованием различных активаторов коагуляции показал отсутствие отрицательных эффектов в группе больных, получавших препарат HES 130/0,4, в отношении параметров начала коагуляции (время коагуляции) и ретракции сгустка. Было повышено лишь время тромбообразования непосредственно после операции во всех проведенных исследованиях тромбозаграфии. Однако, несмотря на это увеличение, время тромбообразования у больных, которым вводился HES 130, оставалось в нормальных пределах. Различий по данному параметру между двумя группами не было. Изолированное увеличение времени тромбообразования к концу проводимого исследования, которое было выявлено при проведении тромбозаграфии с апротинином, свидетельствовало о развитии гиперфибринолиза в обеих группах. Стандартные параметры коагуляции и уровень кровопотери были также сравнимы между двумя группами.

Доказано, что желатин отрицательно не влияет на процессы гемостаза (14). Однако, в исследованиях *in vitro*, показано значительное ухудшение агрегационной функции тромбоцитов при воздействии на них желатином (17). Значительное ухудшение качества тромба показано в исследовании *in vitro* под воздействием **3,5% полигелинового и 4% сукциниллатидного желатина** (18). В исследовании со здоровыми добровольцами, которым проводили инфузию 1 литра, показано увеличение времени кровотечения в 1,7 раз, снижение уровней фактора Виллебранда и кофактора ристоцетина, а также выраженное нарушение индуцированной ристоцетином агрегации тромбоцитов (19).

Влияние на систему гемостаза различных препаратов HES главным образом зависит от их молекулярной массы и степени замещения (7). Сообщалось о нарушении процессов гемостаза и повышении риска развития кровотечения вследствие применения препаратов HES (3,4). В большинстве этих сообщений

применяли высокомолекулярные препараты HES первого поколения (молекулярная масса 450000 Да, степень замещения 0,7 – гетакрахмал). Этот препарат может вызывать развитие состояния, подобного синдрому Виллебранда 1-ого типа со снижением активности 8-го фактора свертывания, антигена Виллебранда, а также 8-го фактора, связанного с кофактором ристоцитином (20). Высокомолекулярные препараты HES в большей степени, чем препараты с меньшей молекулярной массой, уменьшают концентрации антигена 8-го фактора и 8-го фактора, связанного с кофактором ристоцитином. Высокомолекулярные препараты HES значительно нарушают агрегацию тромбоцитов, тогда как среднемолекулярные препараты лишены этого побочного эффекта (21). Хотя в некоторых экспериментальных работах (то есть *in vitro*, на гемодилюционной модели) сообщается о значительном ухудшении процесса гемостаза (15), в других, клинических работах, показано, что применение новых среднемолекулярных препаратов HES не приводило к серьезным проблемам, связанным с кровотечениями (7,22). Преимущества препаратов желатина по сравнению с препаратами HES показаны в некоторых работах *in vitro*. Применяя тромбозаграфический мониторинг, было показано, что применение препарата HES 200/0,5 вызывало большие нарушения в системе гемостаза, чем использование желатина (большее увеличение времени тромбообразования, снижение скорости тромбообразования и максимальной амплитуды) (15,16). Информация о безопасности применения нового препарата HES, в частности об особенностях его влияния на процессы гемостаза, ограничена. С помощью SONOCOT теста при проведении *in vitro* гемодилюции показано, что препарат HES 130/0,4 намного меньше влияет, чем другие препараты HES, на завершение процесса гемостаза, в частности на некоторые аспекты тромбообразования и ретракции сгустка (23). Постепенно увеличивая *in vitro* степень гемодилюции (30, 60% гемодилюции), Jamnicki et al. (10) изучили с помощью традиционной тромбозаграфии действие различных препаратов HES (HES 200/0,5 и HES 130/0,4), а также физиологического раствора. 30-ти % гемодилюция с физиологическим раствором приводила к развитию гиперкоагуляционного статуса. 60-ти % гемодилюция приводила к нарушению коагуляции. Оба препарата HES *in vitro* влияли коагуляцию в равной степени (время реакции и время коагуляции уменьшались, максимальная амплитуда и угол прогрессивно снижались).

Экстраполировать экспериментальные данные на клинические ситуации затруднительно, поскольку исследования *in vitro* не могут создать условия, идентичные возникающим при операции (24,25). Даже после минимально инвазивной хирургии возникает гиперкоагуляционный статус, тогда как после сложных и длительных операций могут развиваться также и явления гипокоагуляции (26). В экспериментальных исследованиях отсутствуют условия, возникающие при операциях. Таким образом, необходимы клини-

ческие исследования для адекватной оценки влияния нового препарата HES на систему гемостаза. В настоящее исследование вошли больные, подвергнутые только обширным абдоминальным операциям, так как у хирургических больных иного профиля возможно появление различных эффектов данного препарата HES на систему гемостаза.

Мы выявили, что применение нового препарата HES 130/0,4 в средней дозировки у больных, под-

вергающихся обширным абдоминальным операциям, не связано с развитием отрицательных эффектов на систему гемостаза в сравнении с принятой стратегией волюмотерапии препаратами желатина. Таким образом, препарат HES 130/0,4 является альтернативным плазмозамещающим раствором для проведения волюмотерапии у хирургических абдоминальных больных.

***A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING PLASMA
REMOVAL WITH WHITE CELL REDUCTION TO PREVENT REACTION
TO PLATELETS.***

***РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ
КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО УДАЛЕНИЮ
ПЛАЗМЫ И СОКРАЩЕНИЮ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ С
ЦЕЛЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РЕАКЦИЙ НА ВВЕДЕНИЕ
ПРЕПАРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ***

*N.M. Heddle, L. Klama, R. Meyer, et al.
Transfusion 1999;39;3:231-238*

Последние данные свидетельствуют о том, что реакцию на тромбоциты вызывают выделяемые лейкоцитами цитокины, накапливающиеся в плазме тромбоконцентратов при хранении. Чтобы проверить это, были проделаны следующие исследования. Компоненты после рандомизированной выборки были обеднены лейкоцитами или из них была удалена плазма. Взрослые больные старше 17 лет, с гематологическими заболеваниями, требующими трансфузии тромбоцитов, получили трансфузии этих компонентов. Реакции делили на слабые, умеренные и тяжелые. В компонентах определяли уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6). Анализу подвергли 380 трансфузий 30 больным. Частота реакций составила 25,8% (48/186) при трансфузиях хранившихся тромбоцитов, обедненных лейкоцитами, и 17% (33/194) при трансфузиях тромбоцитов, из которых была отобрана плазма. Тяжесть реакции определяли со слов пациентов. Тяжелые реакции чаще наблюдались после трансфузии тромбоцитов, обедненных лейкоцитами, чем при уменьшении количества плазмы: соответственно 33,4% (16/48) и 18,2% (6/33). Регрессионный анализ показал, что из исследованных факторов ИЛ-6 - наиболее значимый по корреляции с риском реакции.

Выводы: Удаление плазмы эффективнее предотвращает реакции на тромбоциты по сравнению с удалением лейкоцитов.

Побочные реакции имеют место при 20-30% трансфузий тромбоцитов. Большинство из них - лихорадка, озноб, с гемолизом или без него, т.е. фебрильные негемолитические трансфузионные реакции (ФНТР). Однако могут иметь место и аллергические

реакции с крапивницей и гипотензией.

ФНТР на тромбоциты могут иметь различные механизмы. В плазме хранившихся тромбоцитов обнаружены противовоспалительные цитокины из лейкоцитов - ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α . Между концентрациями этих веществ и наступлением ФНТР была показана зависимость, предполагающая, но не доказывающая причинно-следственную связь. Более низкий процент ФНТР может быть вызван лейкоцитарными антителами в плазме больного, которые реагируют с лейкоцитами препарата тромбоцитов, что стимулирует продукцию цитокинов и вызывает типичные симптомы этих реакций.

Традиционно для уменьшения реакций удаляли лейкоциты, но есть данные о неэффективности такого подхода. Теперь это становится понятным. Удаление лейкоцитов из компонента непосредственно перед трансфузией должно предотвращать реакции, обусловленные антителами, мишенью которых являются лейкоциты; однако это не может предотвратить реакции, вызванные цитокинами, накопившимися в плазме компонента. Предотвращение накопления цитокинов и их удаление должно быть эффективно. В лабораторных опытах удаление лейкоцитов до хранения предупреждало накопление цитокинов при хранении, но все же имели место немногочисленные реакции. В данном исследовании сравнивали удаление плазмы из препарата тромбоцитов непосредственно перед трансфузией с традиционным удалением лейкоцитов после хранения фильтрацией для определения влияния этих подходов на возникновение ФНТР.

Материалы и методы

Пациенты

Взрослые люди старше 17 лет с гематологическими злокачественными заболеваниями, требующими трансфузий тромбоцитов в течение 6 месяцев. Если их состояние позволяло, то они отвечали на анкету и оценивали степень реакции.

План исследования

Проведено рандомизированное, контролируемое двойным слепым методом исследование в двух больницах: Чедок-МакМастер и Гамильтонский гражданский госпиталь, отделение Хендерсон (Канада), и в университетском госпитале Альберта в Эдмонтоне.

Единицей рандомизации служила трансфузия тромбоцитов, а не пациент. Была применена компьютерная программа рандомизации, которая учитывала срок хранения тромбоцитов. Трансфузии каждого срока соединялись по две, из которых одна была обеднена плазмой, а другая - лейкоцитами. Решение рандомизировать трансфузии основано на том, что больше всего влияют на появление реакции факторы препаратов, а не пациентов.

Схема лечения

Все трансфузии тромбоцитов были пулами тромбоцитов от пяти случайных доноров. Они были получены при помощи препарата Нутрисел или аферезом от одного донора (Cobe ВСТ). Во время исследования проводилось два вмешательства - удаление супернатанта плазмы непосредственно перед трансфузией и фильтрационное удаление лейкоцитов центрифугированием при 2324 g x 10 мин после хранения. После удаления плазмы в контейнере оставалось не более 20 мл плазмы. Свежезамороженную совместимую по АВО плазму (180-200 мл) добавляли к осадку тромбоцитов, компонент оставляли на 30-60 мин. неподвижно при комнатной температуре для дезагрегации тромбоцитов. После ресуспендирования компонент переливали больному. Добавление плазмы было необходимо, чтобы сделать компоненты визуально неотличимыми для соблюдения слепого метода исследования. Лейкоциты удаляли в лаборатории непосредственно перед трансфузией при помощи фильтра LRF-6 (Pall). Профильтрованный компонент хранили в лаборатории 30-60 мин. после фильтрации для соблюдения одинаковых условий трансфузии.

Образцы из компонентов брали до и после манипуляций. Во всех считали число тромбоцитов автоматическим счетчиком. Та же операция была проделана и после удаления плазмы. Число лейкоцитов подсчитывали примерно в 19% образцов, взятых после удаления лейкоцитов, при помощи камеры Нажотта. Образец из каждого компонента центрифуги-

ровали, плазму отбирали, замораживали и тестировали суммарно на ИЛ-6 при помощи иммуносорбентного метода. Нижний предел чувствительности составил 0,7 пг/мл.

Все больные получали перед трансфузией стандартное лечение - 650 мг ацетаминофена орально и 50 мг дифенилгидрамина внутривенно.

Наблюдение и меры по поводу последствий

О больных собрали следующую информацию: имя, идентификационный номер, возраст, пол, диагноз, группы крови АВО и Rh. При каждой трансфузии документировали, имелись ли лихорадка, септические условия, активное кровотечение, признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), введение антибиотиков, знает ли больной или подозревает об имеющейся инфекции, проводилась трансфузия амбулаторно или во время пребывания в клинике.

Лихорадкой считалось повышение температуры выше 38°C, в течение 24 часов. Септическими считались условия лихорадки и получение антибиотиков помимо профилактики, или положительные результаты в культуре. Подтвержденной считалась инфекция в культуре, предположительной - по клиническим признакам. Синдром ДВС считался при наличии кровотечения с положительным тестом на D-димер.

Наблюдались три категории реакций. ФНТР регистрировалась при повышении температуры более чем на 1 градус в течение 1 часа после трансфузии и/или при типичных симптомах - озноб, дискомфорт. Больные с лихорадкой до трансфузии и те, у которых температура поднялась после трансфузии, но без других симптомов, считались имеющими реакцию. Аллергическими реакциями считались появившиеся в течение часа после трансфузии сыпь, покраснение, которых не было до трансфузии. Реакции, не являвшиеся ФНТР были отнесены к категории «другие».

Давление крови и температуру измеряли до трансфузии, при наличии реакции - во время трансфузии, сразу после и через час после трансфузии. Регистрировались признаки реакции. Пациент оценивал тяжесть реакции по шкале Ликерта от 1 до 7: от 1 до 3 - небольшая, от 4 до 5 - умеренная и от 6 до 7 - тяжелая реакция.

Три исследователя, которым было неизвестно, откуда поступили результаты, обрабатывали их и оценивали. Вторичная оценка включала в себя процент восстановления числа тромбоцитов в течение 24 часов, 24-часовой инкремент (И), и корреляцию уровня ИЛ-6 с риском возникновения реакций. Процент 24-часового восстановления подсчитывали по формуле:

$$\% \text{ восстановления} = \frac{\text{после трансфузии} - \text{до трансфузии} (x10^9/л) \times (\text{объем крови} \div 10)}{\text{число перелитых тромбоцитов} (x10^{11}) \times 0,67}$$

$$\text{инкремент коррекции (ИК)} = \frac{\text{после трансфузии} - \text{до трансфузии} (x10^9/л) \times \text{площадь поверхности} (m^2) \times 100}{\text{-----}}$$

число перелитых тромбоцитов ($\times 10^{11}$)

Результаты

Пациенты

С октября 1994 г. по август 1996 г. обследовали 50 больных, соответствующих критериям исследования. Из них 6 пациентов были исключены из-за невозможности отвечать на вопросы. Оставшиеся 44 пациента были приглашены принять участие в исследовании и 30 (68%) дали информированное согласие. Большинство из них - 23 из 30 (76%) получали химиотерапию по поводу острого миелогенного лейкоза. Из других диагнозов присутствовали - острый лимфолейкоз (5 пациентов), хронический миелолейкоз (1 пациент), миелодисплазия (1 пациент). Девяносто процентов больных (27 из 30) получали компоненты крови до участия в исследовании. Шестьдесят процентов женщин (6 из 10) имели ранее беременность. Одна треть (10 из 30) больных имели ранее ФНТР на компоненты крови. Соотношение мужчин и женщин составляло 2:1 средний возраст пациентов - 50 лет (от 17 до 70 лет).

Характеристики трансфузий

Больные получили всего 382 трансфузии тромбоцитов. Из них можно анализировать 380: 194 трансфузии с удаленной плазмой и 186 трансфузий с удаленными лейкоцитами. Минимальное и максимальное число трансфузий одному пациенту для всех больных составило от 2 до 47, соответственно. Средние значения в каждой группе были близкими. Большая часть трансфузий состояла из компонентов, полученных от случайных доноров, компоненты, полученные аферезом от 1 донора, составляли 12,9% от трансфузий с удаленными лейкоцитами и 11,9% от трансфузий с удаленной плазмой. Средний срок хранения тромбоцитов в каждой группе составил 3,8 дня. Абсолютное число лейкоцитов до манипуляций с компонентами было одинаковым в обеих группах ($0,35 \times 10^9$ на компонент с удаленными лейкоцитами и $0,41 \times 10^9$ на компонент с удаленной плазмой). После удаления лейкоцитов их число составило в среднем $0,02 \times 10^9$ на компонент. Число не менялось после удаления плазмы. Потери тромбоцитов при фильтрации составили 4,9%, их не было после удаления плазмы.

Трансфузионные реакции

Восемьдесят одна из 380 (21,3%) трансфузий привела к реакциям, семьдесят одна (87,7%) из них была охарактеризована как ФНТР, пять (6,2%) как аллергические, и три (3,7%) как сочетание того другого. Две реакции сопровождались головной болью и рвотой и были классифицированы как "другие". Частота реакций на компоненты с удаленной плазмой составила 17% (33/194), а с удаленными лейкоцитами - 25,8% (48/186).

Из всех симптомов только подъем температуры не характеризовался пациентами по тяжести. При трансфузиях компонентов, обедненных лейкоцитами, 38 из 48 реакций были охарактеризованы по степени тяжести; при трансфузиях компонентов, обед-

плазмой, 21 из 33 реакций. Неохарактеризованные реакции были включены в группу слабых. При трансфузиях компонентов, обедненных лейкоцитами, 22 (45,8%) из 48 реакций были слабыми, 10 (20,8%) умеренными, а 16 (33,4%) - тяжелыми. При трансфузиях компонентов, обедненных плазмой, 24 (72,7%) реакции из 33 слабыми, 3 (9,1%) из 33 были умеренными и 6 (18,2%) тяжелыми. При трансфузиях компонентов, обедненных лейкоцитами, умеренные и тяжелые реакции наблюдались гораздо чаще. При регрессионном анализе наиболее сильное влияние на риск возникновения реакций выявлено для ИЛ-6. Число лейкоцитов и срок хранения компонента оказывали очень слабое действие.

Удаление плазмы из компонента не всегда было эффективно для уменьшения реакций, но было эффективнее удаления лейкоцитов для уменьшения уровня ИЛ-6. Однако остаточный уровень ИЛ-6, вызывающий риск реакций, был сравним с уровнем в компонентах с лейкоцитами, удаленными после хранения.

Более обширный анализ включал факторы пациентов, меры при трансфузиях. Кроме уровня ИЛ-6 только пол пациентов оказывал влияние на возникновение реакций: у женщин риск реакций был в два раза выше, чем у мужчин, особенно у женщин, имевших ранее беременность.

Обсуждение результатов

В течение многих лет считалось, что причиной ФНТР являются реакции антиген-антитело лейкоцитов, и, поэтому для предупреждения последствий удаляли лейкоциты. Позже установили, что основной причиной реакций являются цитокины, которые накапливаются в компонентах при хранении, то есть именно их нужно удалять перед трансфузией. Данное исследование предпринято для выяснения этого вопроса.

Удаление плазмы оказалось более эффективным, чем уменьшение числа лейкоцитов перед трансфузией в плане предупреждения острых реакций на тромбоциты. Частота реакций снизилась с 25,8% при удалении лейкоцитов до 17% при удалении плазмы, и при этом почти не наблюдалось тяжелых реакций, но все же они изредка имели место. Этому можно дать два объяснения. Некоторые реакции могли быть опосредованы реакцией антиген-антитело после удаления плазмы, так как не удаляли лейкоциты. То, что риск у женщин, и особенно имевших ранее беременности, вдвое выше, чем у мужчин, поддерживает предположение о том, что часть реакций опосредована антителами, так как при беременности могла происходить аллоиммунизация. В то же время процесс удаления плазмы может не приводить к уменьшению концентрации цитокинов ниже критического уровня, необходимого для предотвращения реакции, так как не вся супернатантная плазма удаляется при этом методе. В самом деле, риск реакций при трансфузиях компонентов, обед-

ненных плазмой, коррелировал с увеличением концентрации ИЛ-6.

Свежезамороженную плазму добавляли к компонентам, обедненной плазмой, чтобы обеспечить идентичность компонентов в двойном слепом исследовании. Однако ее добавление привело к получению большими дополнительного материала от доноров. Пациенты дали согласие на этот дополнительный риск.

Был применен стандартный предтрансфузионный протокол, так как показано, что 62% пациентов обычно получают такое лечение. Нарушения этого протокола были одинаковыми в обеих группах. Возможно, предтрансфузионная медикаментозная подготовка привела к повышению числа трансфузионных реакций. Роль этих лекарственных препаратов в повышении риска реакций нуждается в дальнейшем изучении.

Чтобы определить, не влияет ли центрифугирование на повреждение хранившихся тромбоцитов, оценивали 24-часовой процент сохранения тромбоцитов и ИК. В обеих группах инкремент после трансфузии был одинаковым, следовательно, центрифугирование не оказывало влияния на выход тромбоцитов.

Ранее указывали на корреляцию между воспалительными цитокинами и риском посттрансфузионных реакций. Из-за стоимости исследования цитокинов мы выбрали только ИЛ-6, так как концентрация этого цитокина в тромбоконцентраатах выше, чем ИЛ-1 или ФНО α и он считается наиболее значимым для появления реакций. Его концентрация в компонентах, обедненной плазмой, была значительно ниже, чем в обедненной лейкоцитами. Следовательно, ИЛ-6 играет важную роль в возникновении реакций, но это не доказывает дозовой зависимости.

Ранее было показано, что другие вещества, модифицирующие биологические реакции, также нака-

пливаются при хранении тромбоцитов, включая ИЛ-8, фрагменты комплемента С3а и С4а, гистамин, липидные вещества. Возможно, что эти вещества, или их сочетания, также принимают участие в возникновении острых реакций. Неизвестно, прямо ли ИЛ-6 вызывает реакции, или его введение вызывает образование других воспалительных цитокинов, является ли он суррогатным маркером появления других биологических модификаторов, вызывающих реакцию.

Существует два способа избежать введения цитокинов при трансфузиях: удалять цитокины перед трансфузией или предотвращать их образование. В нашем исследовании мы их удаляли вместе с большей частью супернатантной плазмы. Преимущество - удаление всех возможных модификаторов реакций вместе с плазмой. Существуют предварительные данные о том, что некоторые фильтры также адсорбируют часть этих веществ, но не удаляют воспалительные цитокины, играющие важнейшую роль в этих реакциях. Удаление лейкоцитов перед хранением предупреждает накопление цитокинов при хранении, что также должно быть эффективно для предотвращения реакций. Наблюдения показывают, что можно свести частоту реакций до менее 4% при применении таких компонентов. Однако эти наблюдения необходимо подтвердить. В нашем центре начато такое исследование по сравнению удаления плазмы и удаления лейкоцитов перед хранением.

Результаты данного исследования подтверждают, что реакции на тромбоциты наблюдаются при введении компонентов с удаленными после хранения лейкоцитами, и что удаление супернатантной плазмы из тромбоцитов перед трансфузией эффективно уменьшает частоту и тяжесть трансфузионных реакций.

IMMUNOPROPHYLAXIS FOR D- PATIENTS RECEIVING PLATELET TRANSFUSION FROM D- DONORS?

НУЖНА ЛИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПАЦИЕНТАМ С D-, ПОЛУЧАЮЩИМ ТРАНСФУЗИИ ТРОМБОЦИТОВ ОТ ДОНОРОВ D-?

Jay E. Menitove

Transfusion 2002;2:42,136-138

В последнем издании «Стандартов для банков крови и служб переливания крови» Американской ассоциации банков крови (ААБК) (21-е издание; 2002 г.) содержится требование к трансфузионным службам принимать специальные меры при применении компонентов крови D+, содержащие эритроциты, у реципиентов D-(Стандарт 5.14.2.1) [1].

Примерно у 30-40 процентов иммунокомпетентных реципиентов D- при переливании им 0,5-

1,0 мл клеток D+ развиваются антитела к D. У пациентов D-, которым перелита одна доза крови D+, риск аллоиммунизации превосходит 80%. Ранее опубликованные данные указывают, что у 19% пациентов D- после трансфузии тромбоцитов от доноров D+, развиваются антитела к D [2-4]. Однако в некоторых работах указано, что аллоиммунизация не наступала у пациентов с гематологическими заболеваниями.

Тромбоциты несут на поверхности антигены АВН, но не антигены системы резус. Поэтому аллоиммунизация может наступать в ответ на попадание эритроцитов, содержащихся в тромбоконцентрах. В идеале реципиенты D- должны получать концентраты от доноров D-. В реальности ограничения из-за срока хранения тромбоконцентратов в течение 5 дней приводят к их периодической нехватке и прагматичному решению использовать концентраты D+ для пациентов D-.

Число эритроцитов в одной трансфузии тромбоцитов широко варьируется. Тромбоконцентраты из цельной крови или приготовленные методом афереза, содержат следовые или совсем небольшие количества эритроцитов: 0,3-0,5 мл на один концентрат из цельной крови, и 0,0002-0,0007 мл в одном концентрате, полученном при помощи современного тромбоцитафереза. Концентраты тромбоцитов, полученных из лейкотромбосля, содержат в среднем 0,59 мл эритроцитов на один концентрат. Вспомним, что в 1970-е годы концентраты тромбоцитов, полученные тромбоцитаферезом, содержали до 3 мл эритроцитов.

На основании данных, полученных при «правильно спланированных, неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, описываемые корреляционными методами, а также изучение отдельных случаев применения», испытаниях уровня IV, «Руководство по клинической практике» Американской ассоциации клинической онкологии указывает: «Иммунопрофилактика анти-D должна проводиться у детей, отрицательных по D, особенно девочек, и у женщин детородного возраста». Далее в документе этой организации указано: «Практически не существует, или существует очень мало эмпирических данных, подтверждающих эту рекомендацию».

Опубликованы эмпирические данные о некотором риске, об аллоиммунизации D детей и взрослых после трансфузии тромбоконцентратов, полученных от доноров D+. Проведен ретроспективный анализ 42 больных детей после трансфузии тромбоцитов, полученных аферезом и обедненных лейкоцитами. Пациенты с различными онкологическими диагнозами получили 745 не совмещенных по D трансфузий, из них 79% были совмещены по ABO. Содержание эритроцитов в компонентах, полученных тромбоцитаферезом, было примерно 0,00017 мл. Примерно две трети пациентов получили по шесть трансфузий от доноров D+. Больше половины этих трансфузий были проведены менее чем за 90 дней, то есть потенциально могли вызвать нежелательный ответ, а более 60% пациентов, не получивших трансфузий, наблюдались в течение более 90 дней. Ни у одного пациента не развились антитела к D за период от 2 недель до 5 лет наблюдения. Был сделан вывод, что иммунопрофилактика D не нужна детям, получающим тромбоконцентраты, обедненные лейкоцитами, из-за небольшого количества эритроцитов, которые в них содержат-

ся, и низкого иммунного статуса обследованных больных.

В проспективном исследовании обследовано 22 взрослых пациента D-, с гематологическими заболеваниями, получавших трансфузии тромбоцитов от доноров D+. Пациенты, средний возраст которых составил 56 лет, получали цельные объединенные тромбоконцентраты, созданные методом лейкотромбосля, содержащие 0,59±0,25 мл эритроцитов на концентрат, или 4,17±1,74 мл в одной трансфузии. 91% пациентов получал иммуносупрессивную терапию, 41% больных умерло в течение 7 недель наблюдения. Ни у одного из 22 больных не было антител к D, что привело к заключению, что иммуносупрессия была более важным фактором, чем доза резусантигенов. Это совпадает с выводами работы, в которой сообщается, что в начале 1980-х гг. ни у одного из пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших трансфузии тромбоконцентратов, полученных из пулов крови и путем афереза, содержавших 17,28 мл (7,93-25,15 мл) эритроцитов D+, не появились антитела к D. В противоположность этим данным Голдфингер и Макгиннис нашли, что 7,8% из 102 больных с онкологическими заболеваниями D- оказались аллоиммунизированы после получения богатой тромбоцитами плазмы и концентратов тромбоцитов, содержащих в среднем 25-30 эритроцитов. Лихтигер с соавторами постулировали, что интенсивные схемы химиотерапии, использовавшиеся в 1980-х гг., не дали развития ответу на антиген D. Однако Болдуин с соавторами, обратившись к записям о лечении больных онкологическими заболеваниями D-, получавших трансфузии в период с 1979 по 1983 гг., обнаружили, что у 18% тех больных, кто получал как тромбоконцентраты из цельной крови, так и полученные аферезом, от доноров D+, содержавшие от 2,6 до 481,2 мл эритроцитов, развивались антитела к D+. У 32 процентов из их числа развивалась анти-HLA аллоиммунизация. Авторы сделали вывод, что время контакта с различными антигенами и различия в онкологическом диагнозе, стадии заболевания и методах лечения влияют на различия в реакции на антигены резус и HLA систем. Однако больные D-, получавшие в 1980-е годы химиотерапию, остаются в группе риска по аллоиммунизации D.

В другом сообщении о пациентах, получавших трансфузии в 1990-х гг., высказано предположение, что риск аллоиммунизации может быть связан не только с дозой. Ни у кого из 24 пациентов с нарушениями гемостаза, получавших пулы тромбоцитов из цельной крови (около 0,3 мл эритроцитов на взрослую терапевтическую дозу), или аферезом (около 0,005-0,007 мл эритроцитов на дозу) не развились антитела к D. Сравним с восемью из 59 (13,5%) получивших трансфузии в наши дни. Не развились антитела и у пациентов с негеморрагическими нарушениями (p=0,06). Не менее четверти трансфузий в обеих группах были произведены при

помощи концентратов, полученных из пулов, из цельной крови. Различия не были статистически достоверны, точное количество эритроцитов, полученных пациентами в каждой дозе, не было определено, и было невозможно определить процент пациентов в каждой группе, получивших дозы эритроцитов D+, потенциально вызывающих иммунизацию к D. В то же время цифра 13,5% аллоиммунизации у пациентов без гематологических заболеваний может отражать низкий риск аллоиммунизации при трансфузиях материала, полученного тромбоцитаферезом, в котором содержится меньше эритроцитов.

Создается впечатление, что частота аллоиммунизации значительно ниже ожидаемой у пациентов D-, получавших более 0,5 мл эритроцитов D+.

Почему? Вот некоторые возможные объяснения.

1. Химиотерапия повреждает иммунную систему, современные химиотерапевтические протоколы гораздо сильнее подавляют иммунную систему, чем прежние. Но это нельзя считать абсолютно точным. Например, наблюдавшийся уровень HLA-иммунизации у «контрольных» больных лейкозом (45%), участвовавших в испытаниях по предупреждению аллоиммунизации к тромбоцитам ДОГв 1990-х гг. не меньше, чем 31% у больных лейкозом в 1970-х гг. (у 88% больных апластической анемией в исследовании в 1970-х гг. появились антитела к HLA).

2. Современный уровень эритроцитов в концентратах тромбоцитов, полученных методом афереза, на несколько порядков ниже, чем в концентратах, применявшихся в прошлых десятилетиях. Этот уровень ниже, чем уровень, вызывающий аллоиммунизацию.

3. Сочетание двух вышеназванных пунктов.

4. Защитный эффект, связанный с трансфузией тромбоцитов, не подобранных по ABO и Rh, содержащих эритроциты. Однако это маловероятно, учитывая большой процент подобранных по ABO трансфузий в данных исследованиях.

5. Обеднение лейкоцитами. Оно снижает уровень HLA-аллоиммунизации, но не влияет на действие аллоантигенов эритроцитов.

6. Время наблюдения после трансфузии. Оно может влиять на результаты, полученные Сидом с соавторами. Сорок один процент пациентов не выжил в течение 7 недель, но это время недостаточно для образования выявляемых антител у пациентов с иммуносупрессией.

7. Чувствительность тестов для скрининга антител. Роль этого фактора неопределенна при отсутствии данных по прямому сравнению тестов, применявшихся за последние тридцать лет.

Должны ли мы изменять существующую практику относительно иммунопрофилактики пациентов с D-, получающих трансфузии тромбоци-

тов от доноров D+, основываясь на полученных данных?

У нас есть дополнительные материалы, показывающие, что риск аллоиммунизации D низок у больных D- с гематологическими заболеваниями, которым переливают тромбоконцентраты, практически не содержащие эритроцитов. Имеется дополнительная информация, что внутренние факторы и/или связанные с химиотерапией уменьшают риск аллоиммунизации у больных, получающих эритроциты в дозах, достаточных для аллоиммунизации иммунокомпетентных больных. В решении о проведении иммунопрофилактики потенциальные преимущества включают предупреждение возможной реакции при последующей беременности у женщины D- плодом D+, уменьшение положительных результатов скрининговых тестов на антитела, которые приводят к отсрочке трансфузионного лечения и дополнительным расходам. Потенциальные недостатки включают риск передачи инфекции и формирования гематомы при в/м инъекциях больным тромбоцитопенией. Нужно отметить, что реэусные иммунные препараты проходят холодное спиртовое фракционирование, ультрафильтрацию и/или обработку растворителями-детергентами, в принципе устраняющими опасность заражения известными агентами. Риск гематомы устраняется применением Rhig, одобренным для применения в/в, 18-25 мкг на мл переливаемых эритроцитов, при внутривенной трансфузии вместо внутримышечной инъекции.

Для равновесия небольшое преимущество возникает при введении Rhig мужчинам или женщинам D-, физически неспособным к оплодотворению, с гематологическими заболеваниями, получающим трансфузии тромбоцитов от D+ доноров. Относительная безопасность Rhig для женщин детородного возраста с гематологическими заболеваниями, при весьма низком видимом риске аллоиммунизации оставляет решение за врачом. Помня о весьма низком риске аллоиммунизации у пациентов с гематологическими заболеваниями, получающими трансфузии тромбоцитов со следовыми количествами эритроцитов, трансфузионные службы теперь имеют дополнительную информацию и накопленный опыт для принятия решения о применении D+ компонентов, содержащих эритроциты, у реципиентов D-. Мы проводили тестирование контроля качества для определения остаточного количества лейкоцитов в аферезных препаратах тромбоцитов, обедненных лейкоцитами. Для принятия более обоснованного решения полезно определить остаточное количество эритроцитов в компонентах, полученных тромбоцитаферезом у доноров D+, если эти компоненты предназначены для реципиентов D-. Если их уровень ниже дозы иммунизации в 0,1 мл, можно сделать вывод, что введение Rhig нецелесообразно.

POTENTIAL ROLE FOR RFVILA IN TRANSFUSION MEDICINE**ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ VII
В ТРАНСФУЗИОННОЙ МЕДИЦИНЕ****U. Hedner, E. Erhardtson****Transfusion 2002;42;1:114-124**

Рекомбинантный фактор VIIa (рФVIIa) был разработан для лечения кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии, а также был успешно применен у пациентов без гемофилии с приобретенными антителами к ф. VIII (приобретенной гемофилией). Фармакологические дозы рФVIIa увеличивали образование тромбина уже активированными тромбоцитами и, возможно, могли быть полезны для нормализации гемостаза при других профузных кровотечениях и при нарушениях образования тромбина. Небольшой клинический опыт указывает на его выраженный гемостатический эффект при тромбоцитопении и других функциональных дефектах тромбоцитов. рФVIIa успешно применялся в менее подробно охарактеризованных ситуациях с кровотечениями; а также у пациентов с нарушениями функции печени.

Применение рекомбинантных препаратов устраняет риск передачи вирусов из донорской крови. рФ. VIII был разрешен для применения в конце 1980-х гг., рекомбинантный ф. IX - в 1997 г., для лечения гемофилии А и В, соответственно.

Механизм действия рФVIIa

По современным данным, гемостаз запускается образованием комплекса тканевого фактора (ТФ) с ф. VII или VIIa. ТФ в норме не находится в циркулирующей крови. Его обнаружили в различных клетках глубоких слоев сосудистой стенки, где он отделен от циркулирующей крови. При повреждении ткани ТФ выходит в кровоток и образует комплекс с ф. VII или VIIa. Недавно предположили, что ф. VII может выделяться из лейкоцитов и участвовать в реакции, находясь на поверхности клеток.

Примерно 1% массы белка ф. VII присутствует в кровотоке в активированной форме. ф. VII и другие витамин К-зависимые факторы свертывания присутствуют также в интерстициальной жидкости. Активация гемостаза у здоровых людей в нормальных условиях может быть опосредована комплексами ТФ-ф. VIIa, образующимися в интерстициальной ткани. Такая активация с образованием небольших количеств тромбина может в норме быть источником пептидов, образующихся при активации ф. IX, X и протромбина. При нормальных условиях это может стать причиной отложения фибрина, что согласуется с данными о незначительных количествах внесосудистого поперечносшитого фибрина, обнаруженного в нормальных тканях морских свинок, несмотря на повышенную проницаемость сосудов.

Завершенный процесс образования тромбина необходим для полного гемостаза, он требует присутствия активированных тромбоцитов, которые формируются при образовании тромбина. Тромбоциты, активированные тромбином, имеют на поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды, образующие основу для связывания ф. IXa (активированного ТФ-ф. VIIa), ф. VIIIa, ф. Va, и ф. Xa, и дальнейшего активирования ф. VIII, V, XI, что приводит к полному задействованию тромбина. Дополнительное образование тромбина путем активации ф. IX фактором XI приводит к активации ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ИФАТ), который защищает фибриновый сгусток от преждевременного лизиса путем фибринолиза. Полная активация тромбина необходима для образования правильной структуры фибрина в гемостатическом сгустке. Рыхлость фибринового сгустка, измеряемая как проницаемость геля в микрокамерах, изменяется в зависимости от добавленного тромбина.

В общем, полное использование тромбина необходимо для образования стабильного фибринового сгустка и обеспечения надежного гемостаза. Этот процесс требует не только белков свертывания, включая фибриноген, но также фибринстабилизирующего фактора, ф. VIII, ИФАТ, а также других факторов, регулирующих фибринолиз.

Введение экзогенного рФVIIa в концентрациях 50 нМ или выше активирует гемостаз, вероятно за счет активации образования тромбина путем прямого иницирования ф. V независимо от присутствия ф. VIII или IX. На модели *in vitro* с участием клеток показано, что рФVIIa связывается с поверхностью тромбоцитов, активированных тромбином, с низкой аффинностью, что требует более высоких концентраций рФVIIa, чем в норме в кровотоке, что позволяет достичь полного образования тромбина при отсутствии ф. VIIIa или IX. Недавно было показано, что добавление рФVIIa (68 Е/мл) к плазме, в которой ингибирован ф. XI, восстанавливает устойчивость к лизису до уровня в пуле нормальной плазмы. Это значит, что добавление рФVIIa позволяет получить достаточное количество тромбина, чтобы достичь активации ИФАТ даже в отсутствие функционального ф. XI J0. В системе *in vitro* с клетками концентрация 50 нМ рФVIIa, соответствующая 2,5 мкг/мл, не позволяла добиться полной нормализации образования тромбина, для этого требовалась концентрация рФVIIa в два-три раза больше, 50-150 нМ, или 5,0-7,5 мкг/кг. До-

бавление рФVIIa в концентрациях 4,8-9,6 мкг на мл нормализовало проницаемость фибрина в зависимости от дозы. Интересно, что добавление дополнительного рФVIIa в присутствии 100% ф.VIII незначительно дополнительно снижало проницаемость фибрина. Эти результаты дополнительно свидетельствуют, что полная активация тромбина наступает в отсутствие ф.VIII или IX после добавления рФVIIa в концентрациях от 4 до 6 мкг в мл, что соответствует дозе примерно 200 мкг на кг, и позволяет добиться результата, близкого к 100%.

Гемостатический эффект экзогенно введенного рФVIIa в больших дозах способствует ускорению образования тромбина на поверхности активированных тромбином тромбоцитов, что обеспечивает полную активацию тромбина, необходимую для обеспечения стабильного фибринового сгустка, с крепкой структурой фибрина, устойчивой к преждевременному лизису.

Опыт клинического применения рФVIIa у больных ингибиторной формой гемофилии

Если у пациентов появились ингибиторы против ф.VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В), то введение концентратов ф.VIII или ф.IX не приведет к восстановлению гемостаза, потому что антитела их инактивируют. При поиске веществ, активирующих гемостаз в обход этих факторов, ф.VIIa кажется заслуживающим внимания, так как сам ф.VIIa не обладает ферментативной активностью и не вызывает активации механизма гемостаза. ФVIIa не активирует ф.IX до тех пор, пока не образует комплекс с ТФ. Ф.VIIa не инактивируется непосредственно ингибиторами, такими как антитромбин III, циркулирующими в крови. Поэтому считалось, что введенный ф.VIIa имеет все шансы достичь без помех места повреждения, где экспонирован ТФ, образовать комплекс с ТФ и активировать локальный гемостаз на месте повреждения.

рФVIIa был разработан на клетках почек детенышей хомячков, и было показано, что он практически идентичен ф.VIIa из плазмы. рФVIIa не вызывает системной активации системы свертывания в нескольких моделях на животных. На май 2001 г. была использована 179631 стандартная доза.

В прошлом хирургические операции были противопоказаны больным ингибиторной формой гемофилии из-за риска кровотечения, которое трудно было бы остановить. Однако рФVIIa был успешно использован при обширных операциях, таких как полная замена тазобедренного или двусторонняя замена коленного сустава у больных гемофилией А и В. Большинство больных получали антифибринолитическую терапию (транексаминовую кислоту). Дозы рФVIIa составляли 90-120 мкг на кг в зависимости от типа операции и ответа больного, каждые 2 часа в течение первых 24 часов. Успешное применение рФVIIa продемонстрировано также при малых операциях и в стоматологической хирургии.

Рандомизированное исследование, проведенное двойным слепым методом, опубликованное в 1998 г., посвящено сравнению двух доз рФVIIa (35 и 90 мкг на кг) у больных ингибиторной формой гемофилии при хирургических операциях. Инъекции рФVIIa проводили каждые 2 часа в течение первых 48 часов. Потом та же доза вводилась каждые 2 или 6 часов в течение трех дней. Больным были сделаны операции: синовэктомии, артропластика тазобедренного сустава, замена обоих коленных суставов. Значительно лучшие результаты наблюдались при более высоких дозах с 3 по 5 день, в группах с большим числом дней введения, и при большем числе инъекций. Исследователи заключили по этим результатам, что рФVIIa - эффективный препарат первоочередного применения при хирургических операциях больным ингибиторной формой гемофилии. Доза 90 мкг на кг была эффективнее, чем более высокие и более низкие дозы.

Начиная с 1988 г. рФVIIa начали получать больные гемофилией при тяжелых интраперитонеальных, ретроперитонеальных кровотечениях, а также тяжелых кровоизлияниях в центральную нервную систему и кровоизлияниях в мышцы (синдром Компартамента). Применяли те же дозы, что и при хирургических операциях. Эффективный ответ после 8 и 24 часов при первых 55 кровотечениях наблюдался в 91 и 90% случаев, соответственно.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенным двойным слепым методом, включавшим 178 случаев кровоизлияния в мышцы, суставы, кожу и слизистые оболочки, 78 больных получили две дозы рФVIIa (35 и 70 мкг/кг). Большой промежуток времени перед началом лечения (8,4-10 ч), возможно, стал причиной того, что между двумя группами не наблюдалось существенной разницы в эффективности, хотя в обеих группах наблюдалась тенденция к лучшему результату при лечении суставов. Начать лечение необходимо в пределах 6 часов.

Чтобы улучшить лечение больных ингибиторной формой гемофилии и приблизить его к лечению больных гемофилией без ингибиторов, исследовали лечение при помощи рФVIIa в домашних условиях. При использовании дозы 90 мкг на кг веса с трехчасовым интервалом при умеренных кровотечениях требовалось в среднем 2,3 дозы для предотвращения развития кровоизлияния в сустав или мышцу.

В итоге рФVIIa стимулировал гемостаз у больных тяжелой формой гемофилии с ингибиторами к ф.VIII и ф.IX при больших хирургических операциях и сильных кровотечениях. Рандомизированное исследование, проведенное двойным слепым методом, при хирургических операциях, в котором сравнивали две дозы рФVIIa (35 и 90 мкг/кг), вводимые каждые 2 часа в течение первых 48 часов после операции, показали значительно большую эффективность более высокой дозы. Другое рандомизированное исследование двойным слепым методом при лечении кровоизлия-

ний в суставы и мышцы показало, что обе дозы - 35 и 70 мг на кг - были безопасны и достаточно эффективны. При лечении в домашних условиях и начале лечения при первых же признаках возможного кровотечения необходимы в среднем 2,3 дозы 90 мкг на кг, чтобы достичь 90% предупреждения развития кровоизлияния в сустав или мышцу. Успешно выполнено несколько серий больших и малых хирургических операций.

Дозировка и мониторинг рФVIIа у больных гемофилией

В соответствии с имеющимся опытом по применению рФVIIа при острых кровотечениях и в хирургии, дозы 90 и 120 мкг на кг в виде болюсов каждые 2 часа по крайней мере в течение первых 24 часов были эффективны, при увеличении в последующем интервала до 3 - 6 часов. Дозу можно уточнить в зависимости от клинического ответа и типа операции. Те же дозы были эффективны при небольших и умеренных кровоизлияниях в суставы и мышцы в домашних условиях, при этом требовалось в среднем 2,3 дозы.

Дозы 90-120 мкг на кг рФVIIа соответствуют 2-3 мкг в мл плазмы, имея в виду 100% восстановление (50 нМ). Уровень ф.VII в плазме, обеспечивающий функциональную свертывающую способность (ф.VII:C), составляет у больных при этих дозах 60-90 Е на мл, в зависимости от выхода. Такие дозы вызывают образование тромбина у здоровых людей. Однако уровень образования тромбина сильно отличается у разных здоровых людей, и доза 90-120 мкг/кг может оказаться нижним пределом или даже меньше нижнего предела в норме у некоторых людей. Надо также иметь в виду, что клиренс рФVIIа бывает различным, и что у детей моложе 15 лет он может быть в три раза выше, чем у взрослых, что может оправдать применение значительно более высоких доз, особенно у детей.

Если с самого начала давать высокие дозы рФVIIа, лечение может оказаться менее чувствительным при интервале 2 часа. Полный гемостатический эффект может быть достигнут введением одной дозы. При применении 240-320 мкг/кг в одной дозе у больного гемофилией В, и это как будто подтверждает сказанное выше. Интересное исследование поддерживает эту концепцию - лучший эффект при одной высокой дозе рФVIIа (300 мкг/кг) при слабых и умеренных кровотечениях при лечении в домашних условиях.

При введении рФVIIа в рекомендованных дозах уровень ф.VII:C в плазме увеличивался до более 30 Е/мл, до 60-80 Е/мл, в зависимости от дозы рФVIIа и индивидуальной способности к восстановлению. Одностадийный тест на свертывание (ф.VII:C) удовлетворительно отражает уровень ф.VIIа, если плазму пациента разводят таким образом, что уровень в плазме составляет 0,5-1,0 Е на мл, что соответствует уровню в плазме без введения рФVIIа. Найдена от-

личная корреляция между уровнем ф.VII:C по данным одностадийного теста на свертывание и по данным модифицированного теста на ф.VIIа. При тестировании ф.VII:C пиковые значения выше дозы 30 Е/мл, лучше всего 60-90 Е/мл, должны стать целью лечения. Важно выявить пиковые значения, чтобы обеспечить полное активирование тромбина и получение прочного и стабильного гемостатического тромба, устойчивого к преждевременному лизису. Более правильно, наверное, при лечении препаратом рФVIIа проверять уровень образования тромбина. Сегодня для этого служат три метода: один определяет эндогенное образование тромбина, другой - тромбозластография, включая новые модификации, и третий - коагуляция цельной крови.

рФVIIа в иных случаях, кроме гемофилии, при нарушении образования тромбина

Образование тромбина в значительной степени происходит на поверхности тромбоцитов. Доступность фосфолипидов на их поверхности является лимитирующим фактором образования тромбина. У больных с уменьшенным количеством тромбоцитов нарушено образование тромбина.

Зависимость образования тромбина от количества тромбоцитов показана методом *in vitro*. На той же модели показано, что добавление рФVIIа в концентрации 50-500 нМ приводит к дозозависимому повышению образования тромбина и укорочению лаг-фазы активации тромбоцитов. Предварительные данные по больным с тромбоцитопенией показали укорочение *Ivy* времени кровотечения примерно у 50% больных и, за исключением восьми больных, остановку наружного кровотечения (носового, вагинального, истечения из катетеров и др.). У 6 из 8 больных кровотечение было остановлено, у двух - замедлено. Даже у больных с количеством тромбоцитов менее 10000 на мкл кровотечение остановили путем применения 100 мкг рФVIIа на кг.

Опубликованы сообщения о единичных случаях гемостатического действия рФVIIа при тромбоцитопении. У одного больного количество тромбоцитов было меньше 5000 на мкл, то есть рФVIIа обладает гемостатическим действием даже при очень малом количестве тромбоцитов. Влияние на лаг-фазу и на ускорение активации тромбоцитов показано на клеточной модели *in vitro* при добавлении рФVIIа в присутствии тромбоцитов в количестве 5000 в мкл.

Нарушение образования тромбина выявлено при таких дисфункциях тромбоцитов, как тромбастения Гланцмана (дефицит рецептора GPIIb/GPIIIa на мембране тромбоцитов) и синдроме Бернара-Сулье (дефиците рецептора GPIIb на мембране тромбоцитов). Фибрин необходим для полной активации тромбоцитов, следовательно, тромбоциты, примыкающие к поверхности фибрина, могут ускорять образование тромбина. Те же авторы показали, что хотя отсутствие рецептора GPIIb/GPIIIa на мембране тромбоцитов приводит к уменьшению образования тромбина, до-

бавление антител к рецептору GPIIb/GPIIIa не отменяет влияния фибрина на образование тромбина, значит, влияние действия фибрина на тромбин не связано с этим рецептором. Это может объяснить гемостатическое действие рFVIIa, наблюдаемое у больных тромбастенией Гланцмана. Получая тромбин путем прямой активации ф.Х в ф.Ха, вызывающей активацию протромбина в тромбин на активированной поверхности тромбоцитов, формируется фибрин, который еще больше стимулирует активацию тромбина независимо от рецептора GPIIb/GPIIIa.

У некоторых больных с синдромом Бернара-Сулье наблюдалось гемостатическое действие рFVIIa. Подобный механизм может лежать в основе гемостатического действия, наблюдаемого при болезни Виллебранда типа 3.

Таким образом, предварительные исследования, включая описание лечения нескольких пациентов, показывают, что рFVIIa можно использовать при лечении тромбоцитопении и таких дефектов тромбоцитов, как тромбастения Гланцмана и синдром Бернара-Сулье. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

Обширные хирургические операции и тяжелые травмы,

вызывающие профузные кровотечения

Другие ситуации с возможностью неправильного образования тромбина включают в себя больных при обширных хирургических операциях, больных с тяжелыми травмами и профузным кровотечением, которым необходимы многочисленные трансфузии различных компонентов. При острой травме наблюдается ряд изменений гемостаза. Сначала в плазме снижается уровень фибриногена и удлиняется протромбиновое время (ПВ), и частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) одновременно с уменьшением количества тромбоцитов. Потом наступает фаза восстановления, а также повышение фибринолиза у больных, преодолевших шок и выживших. Изменения коррелируют с тяжестью травмы и кровотечения. Наблюдалось уменьшение потребления протромбина, что указывает на дефект образования тромбина.

Уменьшение концентрации гемостатических белков и количества тромбоцитов после травмы не обязательно отражает процесс внутрисосудистого свертывания. Все эти факторы концентрируются в поврежденных тканях для осуществления гемостаза. Кроме того, гемодилюция при тяжелом кровотечении может способствовать понижению концентрации в крови гемостатических белков и тромбоцитов. Показана корреляция между изменениями системы свертывания крови и числом перелитых доз компонентов крови. Нужно помнить также, что большинство кровезаменителей, переливаемых больным с гиповолемией, способствуют коагулопатии, которая и так имеется после травмы и сильного кровотечения. Так, растворы высокомолекулярного крахмала снижают уровень ф. VIII и фактора Виллебранда (ФВ) в плазме

крови. Декстран также понижает уровень ф. VIII и изменяет структуру сформированного тромба, делая его более доступным фибринолизу.

Все гемостатические нарушения после сильной травмы, обширной хирургической операции и сильного кровотечения приводят к нарушению образования тромбина. Полная активация тромбина требует нормальных концентраций в плазме таких факторов свертывания, как ф. VIII, ф. IX, ф. XI и фибриногена, а также нормального количества тромбоцитов. Полная активация тромбина необходима для формирования прочного, с устойчивыми поперечными связями, фибринового сгустка, устойчивого к преждевременному фибринолизу и активации TAFI, и для формирования правильной структуры фибрина. Снижение концентрации фибриногена может привести к нарушению активации ф. XIII, необходимого для полной стабилизации фибрина.

Многие из описанных нарушений наблюдаются после травмы, хирургических операций и сильных кровотечений, и у таких больных должно быть нарушено образование тромбина.

Гемостатическое действие наблюдалось при введении рFVIIa ограниченному числу больных после травмы и кровотечения и больным после сильного кровотечения от других причин, например, профузного желудочно-кишечного кровотечения.

Сообщение о первом больном с сильным кровотечением вследствие ранения в живот и его успешном лечении рFVIIa появилось в 1999 г. Кровь изливалась из раны со скоростью 300 мл в минуту, несмотря на активную трансфузионную терапию, включая эритроконцентрат (5 л), СЗП (3 л), тромбоциты (20 доз), криопреципитат (10 доз), и антифибринолитическую терапию. В отчаянной попытке остановить кровотечение был введен рFVIIa в дозе 60 мкг на кг. Это привело к замедлению кровотечения до 10-15 мл в минуту. Медленное выпотевание из всех ран продолжалось, но остановилось после введения через 1 час повторно той же дозы рFVIIa. Это позволило провести хирургическое лечение ран. Состояние больного стабилизировалось, кровотечение не повторилось. На основании этого опыта еще 9 больных в критическом состоянии после тяжелых травм, с коагулопатией, после множественных безрезультатных трансфузий, у которых обычные методы не привели к остановке кровотечения, получили рFVIIa. У них были проникающие пулевые ранения, колотые раны, травмы, нанесенные тупым предметом вследствие дорожно-транспортных происшествий и травмы вследствие падений с большой высоты. У всех больных не удавалось остановить кровотечение никакими известными методами, в том числе массивной заместительной терапией (эритроциты 20-70 доз, СЗП 6-66 доз, криопреципитат 10-139 доз, тромбоциты 10-107 доз). У всех больных было удлиненное время ПВ и ЧТВ, сниженный уровень фибриногена и числа тромбоцитов. Некоторые страдали гипотермией (темпера-

тура тела 30-33°C) и ацидозом (рН 6,99-7,2). Им ввели дозы рФVIIа 40-120 мкг на кг. Четверо больных получили больше одной дозы. Потребность в трансфузиях снизилась после введения рФVIIа со среднего значения 36,5 доз (20-70 доз) до уровня 1-2 дозы эритроцитов, в среднем две (1-2,75) дозы. Уровень ф.VII:С в плазме поднялся с 0,7 Е в мл (0,7-0,92) до 23,7 Е (18-44), Трое больных умерло - один страдал от глубокого шока, гипотермии и ацидоза в течение 14 часов до введения рФVIIа и умер к концу операции, двое больных умерли через 4 недели после лечения рФVIIа от сепсиса и нарушения функции печени при сильной гипоксии печени. Клинических данных об артериальных или венозных тромбоэмболических явлениях не выявлено.

Из того же центра в Израиле поступила информация о больной с массивным кровотечением после кесарева сечения. Кровотечение было успешно остановлено рФVIIа/ Больная перенесла срочную гистерэктомию и получила большой объем компонентов крови (40 доз эритроцитов) для остановки кровотечения. Это не помогло, как и перевязывание подвздошной артерии, а также вмешательство в области таза. Летальный исход казался неизбежным, и была введена доза 90 мкг на кг рФVIIа, после чего кровотечение прекратилось в течение нескольких минут. Ту же дозу повторили через час для профилактики. Больше потери крови не наблюдалось, как и тромбоэмболических осложнений, или других побочных действий. Выздоровление прошло нормально.

Другой случай успешного применения рФVIIа (одна доза 90 мкг на кг) описан у женщины с сильным кровотечением вследствие колотых ран. Кровотечение прекратилось через 30 мин., больная благополучно выздоровела.

В подтверждение единичных данных о гемостатическом действии рФVIIа было проведено исследование на модели травмы печени свиней и получено уменьшение кровотечений после однократного введения 180 мкг рФVIIа на 1 кг веса тела. Контролем служила группа, получавшая физиологический солевой раствор (527±323 мл по сравнению с 976±573 мл). У всех животных развились гипотермия и коагулопатия.

Опубликовано несколько описаний единичных случаев успешного применения рФVIIа у больных с профузным послеоперационным кровотечением. Два больных с болезнью Крона страдали массивным кровотечением после операции, и получили одну и две дозы 90 мкг рФVIIа на 1 кг веса тела, после чего кровотечение сразу прекратилось. У другого больного профузное абдоминальное кровотечение было связано с бластным кризом при хроническом миелолейкозе, и после введения рФVIIа оно прекратилось, как и у больного, страдавшего раком шеи, с профузным послеоперационным кровотечением.

Описано успешное применение рФVIIа у больного при повторном кровотечении язвы двенадцати-

перстной кишки после эндоскопической диагностики и операции, когда все меры по остановке кровотечения не дали результата, в том числе 5 доз эритроцитов. После операции у него был снижен уровень фибриногена в плазме и уменьшено количество тромбоцитов, но нормальные ПВ и ЧТВ. Кровотечение продолжалось, он перенес еще две лапаротомии без результата для остановки кровотечения. Он получил рФVIIа в дозе 90 мкг на кг каждые 2 часа в течение 21 часа. Потребность в трансфузиях снизилась после этого с 65 доз эритроцитов до 2 доз в последующие за инфузией рФVIIа 16 часов. Побочных действий не наблюдалось.

В итоге, опыт применения рФVIIа при травмах с сильным кровотечением и послеоперационных профузных кровотечениях по данным описания единичных случаев указывает, что гемостатическое действие наблюдается при применении рФVIIа в дозе 60-120 мкг на кг. Одной или двух инъекций, видимо, достаточно для значительного снижения кровотечения. Для выявления эффекта необходимы рандомизированные исследования с контролем.

рФVIIа при наследственном и приобретенном дефиците ф.VII

Наследственный дефицит ф.VII

Дефицит ф.VII - редкое наследственное заболевание с эпизодами спонтанных кровотечений при тяжелом дефиците и с сильными кровотечениями во время хирургических операций при умеренном дефиците. Исторически этих больных лечили концентратом протромбинового комплекса, но это приводило к ненужному увеличению других витамин К-зависимых факторов свертывания. Были разработаны концентраты ф.VII из плазмы, потом рФVIIа, показавшие удовлетворительные результаты при лечении дефицита ф.VII.

В рандомизированном открытом исследовании 17 больных с дефицитом ф.VII получали повторно рФVIIа в дозах от 21 до 27 мкг на кг, рассчитанные так, чтобы нормализовать ПВ через 15 мин. после инъекции. Лечение дало превосходные результаты при гемартрозе. Во всех случаях обширных хирургических операций, включая 4 синовэктомии, одну колонэктомию, одно иссечение паховой грыжи, одну краниотомию, и девяти небольших операциях, более одной дозы было необходимо для остановки кровотечения или предупреждения его повторения. У оставшихся больных лечение было эффективно во всех случаях, кроме одного, когда ребенок в возрасте 2 недель получил экстренно дозу 800 мкг/кг по поводу внутричерепного кровотечения. У ребенка появились антитела к ф.VII, вероятнее всего ставшие причиной отсутствия эффекта. Еще у одного больного с дефицитом ф.VII транзиторно развились антитела в невысоком титре. Но этим больным вливали также плазму. Тромбоэмболических осложнений не наблюдалось, даже при многократном введении рФVIIа, даже вместе с транексаминевой кислотой.

Приобретенный дефицит ф. VII

Нарушение нормального синтеза ф. VII описано при антикоагулянтной оральной терапии и при нарушении функции печени.

Пациенты, получавшие антикоагулянтную оральную терапию

С этой целью чаще всего применяют варфарин и аценокумарол для долговременной профилактики и лечения тромботических осложнений. Эти препараты - антагонисты витамина К, они вызывают снижение уровня функции витамин К-зависимых факторов свертывания. Ф. VII - самый ранний и чувствительный фактор свертывания, на который влияет антикоагулянтная терапия. Ее излишнее действие можно контролировать при помощи международного нормализованного значения (INR). Спонтанные кровотечения являются основным осложнением и наблюдаются примерно у 10% больных, получающих антикоагулянтную терапию. Эти больные могут нуждаться в обратном действии при инвазивных процедурах.

В рандомизированном исследовании, проведенном двойным слепым методом с применением плацебо, 28 здоровых добровольцев получали аценокумарол дважды в день для снижения значений INR до терапевтического уровня. При $INR > 2,0$ уровни Ф. VII были от 4 до 17%. После введения одной дозы рФVIIа (от 5 до 320 мкг на кг) INR нормализовался. После доз > 120 мкг на кг INR оставался в пределах нормы в течение 12 часов. Признаков системной активации свертывающей системы не отмечено.

Сообщают об успешной остановке спонтанного носового кровотечения при приеме варфарина с INR 2,9 при двух введениях по 80 мкг рФVIIа на 1 кг веса тела. В другой работе описывают применение рФVIIа у 7 взрослых больных с критически большим INR (3,2-13,9), трое из них нуждались в хирургической операции. Дозы составили от 20 до 90 мкг на кг, и у всех больных наблюдался благоприятный исход. Это указывает на возможность применения рФVIIа для обращения эффекта варфарина и других антагонистов витамина К, когда применение последнего не дает нужного эффекта. Оптимальная доза может быть найдена в рандомизированных исследованиях.

Пациенты с нарушением функции печени

Печень - основное место синтеза и выведения факторов свертывания, компонентов системы фибринолиза, природных антикоагулянтов. Наиболее частые нарушения свертывания у больных циррозом - тромбоцитопения, удлинение ПВ, гиперфибринолиз. Обычно при циррозе не бывает кровотечений помимо желудочно-кишечных, но у них повышен риск кровотечений при рутинных процедурах, например, биопсии печени, а также при обширных операциях, например, трансплантации печени.

У них может быть нарушено образование тромбина, и введение больших доз рФVIIа может компенсировать дефицит различных компонентов свертывания. Гемостатический эффект показан у ограниченного числа больных при болезнях печени. При исследованиях был также показан гемостатиче-

ский эффект рФVIIа при болезнях печени. Десять больных циррозом, у которых ПВ не корректировался до уровня на 2 сек. выше контрольных значений, получали три последовательных дозы рФVIIа (5, 20, 80 мкг на кг) за период в три недели в рандомизированном исследовании. ПВ транзитивно корректировался до нормальных значений в трех испытуемых группах. Не сообщают ни о побочных действиях, ни о диссеминированном внутрисосудистом свертывании.

В другой работе описаны 65 больных циррозом в рандомизированном исследовании, проведенном слепым методом, больных после лапароскопической биопсии под прикрытием рФVIIа в дозе от 5 до 120 мкг на кг. Тринадцать из них получили дозу 80 мкг на кг. Ни одному не понадобилось оперативные вмешательства и трансфузии по поводу кровопотери после биопсии, и не наблюдалось ни одного клинически значимого изменения других параметров свертывания после лечения. Эти результаты свидетельствуют, что лапароскопическую биопсию печени можно проводить надежно и безопасно с применением рФVIIа у лиц с дефицитом Ф. VII, которым эта операция может быть противопоказана из-за коагулопатии.

В одноцентровом открытом пилотном исследовании 6 больных получили по 80 мкг рФVIIа на кг перед трансплантацией печени. Потребности в трансфузии сравнивали с референтной группой того же центра. Показано, что одна доза 80 мкг на кг рФVIIа значительно снижала потребность в трансфузии по сравнению с контролем, и что необходимы дальнейшие рандомизированные исследования у больных перед трансплантацией печени для установления оптимальной и безопасной дозы рФVIIа.

Безопасность рФVIIа

При исследовании рФVIIа при гемофилии, включая хирургические операции, а также лечениями кровотечений в суставы и мышцы при лечении на дому, не выявлено серьезных побочных действий. У одного больного при лечении дома проявился поверхностный тромбофлебит в месте внутривенного введения. У одного больного при хирургической операции (группа с введением небольшой дозы 35 мкг на кг) развился тромбоз яремной вены на второй день после введения катетера в центральную венозную систему, что было трудно по причине аномалий венозной системы.

Несмотря на то, что у ряда пациентов с опасными для жизни кровотечениями доказаны случаи септицемии, а у ряда пациентов, не страдающих гемофилией, с известным ранее сердечно-сосудистым заболеванием, только у одного больного развилась коагулопатия потребления при лечении рФVIIа. У этого больного потребление было обращено, несмотря на продолжение введения рФVIIа.

Некоторые другие больные с серьезными инфекциями или септиемией получали рФVIIа, при этом не наблюдалось признаков коагулопатии потребления. Нужно подчеркнуть, что другие 30 больных, получавших лечение по поводу тяжелых кровотечений, обследованы на наличие D-димера, анти-

тромбина, α -2-антиплазмина, количества тромбоцитов, и фибриногена. Эти исследования не выявили никаких клинически значимых изменений.

Помимо более 170000 стандартных доз рФVIIa, введенных после его разрешения к применению, лечащие врачи сообщили о следующих тромботических нарушениях: 5 больных страдали тромбоэмболическими нарушениями (два с гемофилией, один с тромбастенией Гланцмана, один с болезнью Виллебранда). Один больной гемофилией, упомянутый ранее, имел аномалию системы яремных вен, другой был больным гемофилией А в возрасте 22 лет, перенесшим острую аппендэктомию. У него опухла рука на 2 день лечения. Тромбоз глубоких вен не был подтвержден, но и не исключен. Через 3 дня опухоль исчезла, и лечение рФVIIa было возобновлено по причине возобновления кровотечения из раны. Других осложнений не было. Приобретенной гемофилией страдала женщина 57 лет, с кровотечением после холецистэктомии, у которой был выявлен ингибитор к ф. VIII. Она получила свиной ф. VIII и FEIBA (Baxter) в течение 13 дней без эффекта. Начали вводить рФVIIa, и на 2 день рентген показал формирование сгустков вокруг феморального катетера. Через день был установлен фильтр в porta cava, но на следующий день больная умерла от эмболии легких. Пациент с болезнью Виллебранда в возрасте 51 года страдал от опасных для жизни кровотечений в тонком кишечнике. Ф. VIII и антифибринолитическая терапия не помогали, и рФVIIa вместе с ф. VIII и фибринолитической терапией были применены в виде инъекций в дозе 90 мкг на кг каждые 2 часа в течение 7 дней. Кровотечение было остановлено. Через 6 дней после начала применения рФVIIa у больного обнаружили тромбоз яремной вены, связанный с катетером, поставленным туда за 9 дней до этого, и легочную эмболию. После применения гепарина симптомы исчезли, осложнений не было. Большой тромбастенией Гланцмана в возрасте 72 лет страдал повторными кишечными кровотечениями, связанными с ангиодисплазией верхнего отдела кишечника. Трансфузии тромбоцитов стали неэффективны, была произведена резекция сегмента кишечника под прикрытием рФVIIa. Больной получил одну инъекцию рФVIIa в дозе 90 мкг на кг, потом провели непрерывную инфузию 30 мкг на кг в час в течение 16 дней. Во время операции и после нее удалось добиться гемостаза. На 13 день был выявлен тромбоз глубоких вен и легочная эмболия, успешно вылеченные гепарином.

У 6 больных развился острый инфаркт миокарда при лечении рФVIIa (трое с наследственной, двое с приобретенной гемофилией, один - с уремической тромбоцитопенией). Пятеро из шести больных были старше 70 лет, у двух больных гемофилией были раньше сердечно-сосудистые заболевания, как и у двух больных с приобретенной гемофилией.

Цереброваскулярные нарушения наблюдались у четырех больных, двое из которых были старше 55 лет, один болен врожденной гемофилией, у других гемофилия была приобретенной. Мальчик, больной

гемофилией, в возрасте 8 лет имел симптомы левого окципитального инфаркта при осложненном течении субдуральной гематомы, с отсроченным началом лечения. Другие трое больных - пациент в возрасте 81 года, получавший рФVIIa из-за желудочно-кишечного кровотечения с цереброваскулярным эпизодом после 17 дней лечения, потом пациент в возрасте 91 года с болезнью сердца в анамнезе и сильным стенозом аорты. Ему произвели замену аортального клапана под прикрытием рФVIIa. После операции в восстановительный период у больного развился тромботический инфаркт.

В итоге после применения более 170000 доз рФVIIa сообщили о нескольких случаях тромбоэмболии. В большинстве этих случаев имелись предрасполагающие факторы - сердечно-сосудистые заболевания, старший возраст. Тромботических осложнений можно также ожидать у больных с нарушениями гемостаза при терапии, нормализующей его. Описан тромбоз у больных гемофилией.

Следует отметить в этом контексте, что рФVIIa вводили ограниченному числу здоровых добровольцев, при этом не возникло никаких проблем. Наблюдалось повышение уровня фрагмента протромбина₁₊₂ до 3,29 нМ на л (норма 0,75 нМ на л), а также комплекса тромбин-антитромбин до 10,7 мкг на мл (норма 2,4 мкг на мл), а также трехкратное увеличение содержания пептидов активации ф. IX и ф. X. Это указывает, что присутствие пептидов активации в кровотоке не является результатом внутрисосудистой активации механизма гемостаза, но скорее отражает внесосудистую активацию некоторых факторов свертывания. Значит, повышение уровня Ф. VIIa может увеличивать эту физиологическую внесосудистую активацию ф. IX и ф. X без влияния на внутрисосудистое свертывание. Такое свертывание встречается у больных с дефицитом ф. IX и ф. VIII, но снижено при дефиците Ф. VII.

В заключение отметим, что рФVIIa может стать эффективным и надежным средством регуляции гемостаза у больных с нарушением образования тромбина, приводящих к профузным и тяжелым кровотечениям. Это могут быть больные с тяжелыми нарушениями свертывания (гемофилия, тромбоцитопения и тромбоцитопатия), с тяжелой травмой или после обширной операции, у которых невозможно остановить кровотечение, в том числе из желудочно-кишечного тракта. Такие кровотечения часто наблюдаются при нарушениях функции печени.

При использовании рФVIIa снижается потребность в массивных трансфузиях, рФVIIa может стать альтернативой концентрату эритроцитов.

Однако необходимы исследования с контролем для доказательства пользы рФVIIa при профузных кровотечениях, связанных с травмой, а также у больных тромбоцитопенией. Необходимы исследования для лечения при помощи рФVIIa кровотечений у больных со сложными дефектами свертывания крови в результате нарушения функции печени.

