

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПОСМЕРТНОЙ КРОВИ

В.Б. Хватов

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

BIOLOGICAL PROPERTIES, PREPARATION AND USE OF THE COMPONENTS OF POSTHUMOUS BLOOD

V.B. Khvatov

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department of Moscow, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Представлен исторический анализ развития учения В.Н. Шамова и С.С. Юдина о посмертной крови: становление лабораторий трупной крови и тканей в стране; способы заготовки от умерших внезапно от инфаркта миокарда или инсульта (донор тканей); эффективность клинического использования фибринолизной крови и ее компонентов. Плазма такой крови проявляет рост-стимулирующий эффект при заживлении ран и является специфическим сырьем для получения тромболитических средств.

Впервые разработан и внедрен в практику способ заготовки и фракционирования крови из системы нижней полой вены во время операции мультиорганного изъятия органов со смертью мозга (донор органов). Получена новая трансфузионная среда, содержащая 1,7–5,4 стандартных доз эритроцитов и 0,2–0,6 стандартных лечебных доз тромбоцитов. Показана биологическая полноценность и функциональная активность клеток крови доноров-органов. Такая клеточная трансфузионная среда обеспечивает эффективное повышение кислородно-транспортной функции крови при острой анемии, умеренную компенсацию тромбоцитопении при трансплантации печени.

Ключевые слова:

клеточные компоненты посмертной крови, кровопотеря, трансфузионная терапия, трансплантация печени.

ABSTRACT

The historical analysis of development of the doctrine of V.N. Shamov and S.S. Judin on posthumous blood is presented: formation of laboratories of cadaveric blood and tissues in the country; ways of preparation from the suddenly deceased from a myocardial infarction or a stroke (the donor of tissues); efficiency of clinical use of fibrinolysis blood and its components. Plasma of such blood shows growth-enhancement effect at healing of wounds and is a specific raw material to obtain thrombolytic agents.

For the first time the way of preparation and a fractionating of blood from the system of the lower cava during operation of multiorgan fence of organs with brain death (the donor of organs) is developed and introduced in practice. The new transfusion medium containing 1,7–5,4 standard doses of erythrocytes and 0,2–0,6 standard medical doses of thrombocytes is obtained. Biological full value and functional activity of blood cells of the donor of organs is shown. Such cellular transfusion medium provides effective increase of oxygen-transport function of blood at an acute anemia, moderate indemnification of a thrombocytopenia at liver transplantation.

Keywords:

cellular components of posthumous blood, acute anaemia, transfusion therapy, liver transplantation.

«Нарождающееся биологическое направление хирургической мысли должно дать новый толчок, должно создать новую энергию для поступательного движения хирургии вперед, для ее еще небывалого пышного расцвета».

(В.Н. Шамов, 1939)

Человечество с древних времен отождествляет понятия «кровь» и «жизнь». Идеология «донации» — «дарение крови — спасение жизни» отражена в Ветхом Завете, где сказано: «Потому что душа тела в крови, и я назначил ее вам для жертвования, чтобы очищать души ваши, ибо кровь сия душу очищает». Тем не менее, в Библии (Деяния — Св. Лука) имеется заповедь О Запрете Бога Иегого съедать кровь, т.е. никогда не использовать чужую кровь. Взаимоотношения этих

двух идеологий определили развитие учения о переливании крови. Предпосылкой к внедрению внутривенного вливания жидкостей, в том числе и крови, послужило открытие в 1616 г. Уильямом Гарвеем закона кровообращения. 185 лет тому назад — 23 декабря 1818 г. в Лондоне акушер-гинеколог Джеймс Бланделл осуществил аутогемотрансфузию женщине по поводу послеродового кровотечения [1]. Однако научное развитие трансфузиологии началось в 1900 г., когда

сотрудник Института патологической анатомии университета Вены Карл Ландштейнер сделал заключение о существовании у человека трех групп крови 0, А и В, а в 1902 г. его коллеги по университету Альфред фон Декастелло Речвер и Андриано Стурли описали группу крови АВ. Первую в мире гемотрансфузию с учетом групп крови в 1907 г. произвел американский хирург Джордж Крайль (Кливленд, США). Впервые в России гемотрансфузию с учетом групп крови 23 июня 1919 г. в клинике факультетской хирургии Военно-медицинской академии выполнил приват-доцент В.Н. Шамов при участии Н.Н. Еланского и И.Р. Петрова. Впервые в мире 23 марта 1930 года в институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского С.С. Юдин с сотрудниками произвел успешное переливание трупной крови (рис. 1).

Научным обоснованием к внедрению трупной крови в клиническую практику послужили эксперименты В.Н. Шамова и М.Х. Костюкова [2], доказавшие, что предельно обескровленные собаки, находящиеся в состоянии клинической смерти, могут быть возвращены к жизни путем переливания им крови от убитых животных. Такая кровь после смерти остается стерильной в сосудах трупа, не обладает токсическим действием и может служить новой трансфузионной средой. Доказательством этого послужил замечательный клинический эксперимент С.С. Юдина по успешному переливанию трупной крови обескровленному больному. 23 марта 1930 г. в институт им. Н.В. Склифосовского был доставлен больной, перерезавший с целью самоубийства сосуды левого локтевого сгиба и дошедший до крайней степени обескровливания. Он был спасен переливанием 420 мл трупной крови в равной смеси с физиологическим раствором. Кровь из трупа мужчины С.С. Юдин сам отсасывал шприцем из нижней полой вены через разрез в животе, ему ассистировали врачи Р.О. Сакаян, В.Н. Головиниц, операционная сестра Н.И. Лукьянова, врач Г.А. Курилова и старшая сестра А.М. Беркевич.

Огромный труд и настойчивость потребовались С.С. Юдину, чтобы в то время убедить медицинскую общественность в полезности начинания, а в дальнейшем добиться официального разрешения на переливание больным трупной крови. В институте была организована лаборатория трупной крови — клиническое отделение включало хирургическую бригаду заготовки, консервирования и клинического использования трупной крови с круглосуточным дежурством среднего медицинского персонала. В задачи лаборатории входило исследование биологических свойств трупной крови и оценка ее эффективности как трансфузионной среды. Первостепенным было научиться консервировать заготовленную кровь, поскольку требовалось несколько дней на обследование ее и тканей трупа. Это послужило большим стимулом к развитию учения о консервировании крови в СССР и за рубежом, а С.С. Юдина считают пионером службы крови. Ближайшими его соратниками в развитии проблемы были: М.Г. Скундина (1933–1941 гг. — научный куратор), С.И. Баренбойм, Р.О. Сакаян, А.В. Русаков, А.А. Бочаров, Е.Г. Цуринова (1941–1959 гг. — ведущая лабораторией).

С.С. Юдин [3] предложил именовать трупную кровь «посмертной», чтобы не возбуждать реакции общественности против ее применения. К.С. Симонян, К.П. Гутионтова, Е.Г. Цуринова [4], С.В. Рыжков,



Рис. 1. Сотрудники Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Ю.Я. Кулешов, И.А. Сироко [5] использовали термин «фибринолизная» кровь, учитывая ее особенности — «несворачиваемость» и повышенный фибринолитический потенциал. Г.А. Пафомов [6] предложил термин «кровь внезапно умерших», а «фибринолизная» — только в тех случаях, когда с помощью консерванта специально сохраняют ее высокую фибринолитическую активность.

Кровь внезапно умерших стерильна и безвредна в течение 24 часов ее нахождения в сосудах трупа, выявлена сохранность ее эритроцитов, исследованы ее биохимические параметры. Важной особенностью такой крови считалась способность растворять собственный сгусток и находиться в последующем в жидком состоянии. Это явление фибринолиза М.Г. Скундина, А.В. Русаков, Р.Е. Гинзбург, А.А. Бочаров использовали с практической целью — заготавливали и консервировали такую кровь без цитрата натрия, что улучшало результаты при осуществлении массивных трансфузий.

С.С. Юдин рекомендовал переливать посмертную кровь больным с различной хирургической патологией, в том числе с полостными кровотечениями, при шоке, при проведении сложных реконструктивных операций. В зависимости от клинического статуса больных осуществлялось как струйное, так и капельное введение крови. Двадцатилетний опыт заготовки, хранения и переливания как высокоэффективной трансфузионной среды — посмертной крови, отражен в монографии С.С. Юдина (рис. 2). В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 1933 по 1947 г. перелито 6000 л, а в 1959–1968 г. — 17 898 л крови от 6093 трупов; 12 583 л перелито 14 059 больным с неотложными состояниями — 35 345 трансфузий с хорошим терапевтическим эффектом [7]. В этот период 62% от всего объема гемотрансфузий в Институте составляла посмертная кровь.

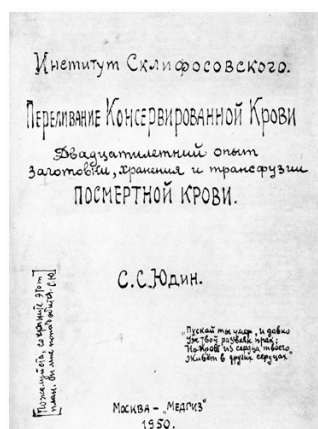


Рис. 2. Авторский титульный лист монографии

Большую роль в использовании переживающих тканей человека сыграл приказ МЗ СССР № 228 от 6 мая 1959 г. Согласно ему впервые в мире в СССР была создана сеть специализированных медицинских подразделений, которым надлежало заниматься организацией и разработкой наиболее рациональных способов заготовки, консервации и транспортировки биологических препаратов, а также их широким внедрением в медицинскую практику.

Лаборатории консервации тканей (трупной крови) были открыты в Ленинграде, Харькове, Киеве, Одессе, Новосибирске, Минске, Ташкенте, Донецке, Нижнем Новгороде, Кемерово, Кирове, Новокузнецке, Львове. Для подведения итогов деятельности этих лабораторий в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 1966 г. проведена научно-практическая сессия, выпущена монография «Переливание трупной крови и некоторые вопросы гомопластики» (1967), обобщающая опыт медицинских учреждений по проблеме изучения биологических свойств и клинического использования трупной крови и тканей. Посмертную кровь переливают по тем же показаниям, что и донорскую, нередко в больших дозах, особенно при операциях обменного замещения крови и в аппаратах искусственного кровообращения. Высокая лечебная эффективность трупной крови была установлена при ожогах, травмах, отравлениях, радиационных поражениях.

С 70-х годов доктрина службы крови определяет необходимость внедрения в клиническую деятельность стационаров компонентной трансфузионной терапии. В этой связи с 1972 г. неразделенную цельную и промывную посмертную кровь не используют в клинической практике Института. Начался новый этап — изучение компонентов посмертной крови, включающий их получение, характеристику, хранение и оценку эффективности клинического использования. Эти научно-практические исследования были осуществлены с выдающимся клиническим трансфузиологом профессором доктором медицинских наук Г.А. Пафомовым и его сотрудниками (рис. 3). Г.А. Пафомов возглавлял с 1959 по 1982 г. лабораторию трупной крови, заготовки и консервирования тканей и научный отдел консервирования тканей и трансфузиологии с группой клинической иммунологии. Г.А. Пафомов являлся организатором службы крови страны. При его участии выпущены приказ МЗ СССР № 2 от 02.01.1962 «Об организации отделений заготовки трупной крови и тканей» и приказ МЗ СССР № 482 от 14.06.1972 года



Рис. 3. Д.м.н. профессор Г.А. Пафомов и его сотрудники

«Об улучшении обеспечения лечебно-профилактических учреждений и клиник трупными тканями, костным мозгом и кровью». Взятие крови можно осуществлять при внезапной смерти от сердечно-сосудистой недостаточности при атеросклерозе, инфаркте миокарда, механической асфиксии. Кровь необходимо заготавливать от трупов мужского пола в сроки до 6 ч после смерти. Разработанные методы контроля и утвержденные инструкции полностью исключают опасность осложнений после переливания трупной крови.

На основании исследования гемокоагуляционных, фибринолитических, антипротеиназных, электрофоретических, гель-хроматографических и иммунологических свойств белков крови внезапно умерших получены теоретические и экспериментальные обоснования к получению, криоконсервированию клеточных компонентов и клиническому использованию плазмы и получаемых препаратов направленного действия [8–15]. Учитывая высокий фибринолитический потенциал такой плазмы, возможность его сохранения при заготовке посмертной крови с антикоагулянтом, Г.А. Пафомов создал новое тромболитическое средство. Это фибринолитически активная плазма (ФАП) крови внезапно умерших. Такую плазму отделяют от крови, заготовленной на консерванте (для цельной крови — ЦОЛИПК 7⁶ и Глюгидир, для промывной — ЦНИИГПК № 2 и ЦНИИГПК № 8), центрифугируют и сохраняют в замороженном состоянии при температуре от –20°C до –30°C. В зависимости от уровня фибринолитической активности ФАП подразделяют на четыре группы: 1) высокий — 3750–1562 МЕ/мл; 2) средний — 1442–750 МЕ/мл; 3) низкий — 721–335 МЕ/мл; 4) фибринолитически неактивная плазма, ее обозначают «кадаверная» плазма. М.М. Гарина и Г.А. Пафомов разработали и провели клинические исследования нового препарата — «сухая кадаверная плазма» — обладающего высокой терапевтической эффективностью при тяжелых ожогах и ряде неотложных состояний [16].

ФАП успешно использовали при лечении инфаркта миокарда, острых венозных тромбозов сосудов верхних и нижних конечностей, ожоговой болезни, сердечно-сосудистой и легочной недостаточности. Включение ФАП в комплекс лечения пациентов с острой почечной недостаточностью, обусловленной краш-синдромом, в течение 3–5 сут приводило к нормализации гемокоагуляционных свойств крови, предотвращало развитие ДВС-синдрома, обуславливало более быструю реканализацию сосудов почек, что проявлялось более

ранним восстановлением диуреза и разрешением острой почечной недостаточности. Для проведения тромболитической терапии рекомендуется внутривенное (внутриартериальное) введение ФАП 25 000–50 000 МЕ на 1 кг массы тела больного в сутки, в среднем объем ФАП варьирует от 500 до 1000 мл в сут. С профилактической целью и для улучшения реологических свойств крови и восстановления микроциркуляции используется ФАП средней и низкой активности в сочетании с гепарином и дезагрегантами при интерстициальной пневмонии, гипергидратации легких, экзо- и эндотоксикозах различного происхождения. Объем вводимой ФАП варьирует от 200 до 400 мл в сутки под контролем коагулограммы [5, 8, 17–19]. Анализ компонентов ФАП показал, что их литический потенциал обусловлен повышенным содержанием активатора плазминогена (в 86–139 раз) и плазмина (13–26 раз) по сравнению с донорской плазмой. Гипокоагуляционный эффект ФАП обусловлен снижением или дефицитом фибриногена на фоне сохраненного содержания фибриноектина, снижением уровня антипротеиназ и увеличением количества продуктов деградации фибриногена (ПДФ).

В 1982 г. научный отдел трансфузиологии, иммунологии и консервирования тканей НИИ СП им. Н.В. Склифосовского возглавил д.м.н. профессор В.Б. Хватов. Исследования были направлены на промышленное фракционирование плазмы посмертной крови с целью получения препаратов. Установлено, что плазма крови внезапно умерших людей и «перфузат» сосудов трупа [А.с. СССР № 1233873 Бюлл. изобрет., 1986, № 20, С. 14] являются специфическим сырьем для получения фибринолитического средства и продуктов деградации фибриногена / фибрина, а также дополнительным источником для выделения альбумина, γ -глобулина, α -2-макроглобулина, фибронектина. Впервые В.Б. Хватовым, Т.К. Платоновой, О.А. Марковой, Т.А. Беловой, И.Н. Кулагиным разработан единый технологический процесс получения препаратов направленного действия: фибринолитическое средство — «плазмакиназа» [А.с. СССР № 686735, Бюлл. изобрет., 1979, 35, С. 24], антипротеиназное средство на основе α -2-макроглобулина [А.с. СССР № 938447, Бюлл. изобрет., 1983, 21, С. 204], альбумин, нормальный иммуноглобулин, продукты деградации фибриногена, концентрат фибронектина.

Плазмакиназа — изогенное фибринолитическое средство — представляет собой обогащенную в 6–9 раз β -глобулиновую фракцию кадаверной плазмы с примесью альбумина (1–3 %) и γ -глобулина (10–11%). Фибринолитическая активность препарата на 90–95% обусловлена активатором плазминогена и на 5–10% — плазмином. Удельная специфическая активность плазмакиназы в 25–38 раз выше таковой исходной плазмы. Антикоагулянтное действие препарата обусловлено присутствием также продуктов деградации фибриногена (8–11%). Стерильный, апиrogenный препарат плазмакиназы содержит в одном флаконе 250 000–750 000 МЕ. Антагонистами плазмакиназы являются ϵ -аминокапроновая кислота, контрикал, α -2-макроглобулин человека. Плазмакиназа обладает выраженным тромболитическим действием при инфузии животным с экспериментальными венозными и артериальными тромбозами, что подтверждено визуальными, ангиографическими, морфологическими и биохимическими исследованиями. Литический эффект плазмакиназы

определяется как активаторным, так и прямым протеолитическим воздействием на тромб, обуславливающим ее преимущество перед другими фибринолитическими средствами [20].

Концентрат α -2-макроглобулина (α_2 -МГ) — изогенное антипротеиназное средство. Представляет собой в 7–10 раз обогащенную α -2-глобулиновую фракцию с примесью β - и γ -глобулинов (10–20%). Основной фракцией препарата (65–75%) считается иммунохимически идентифицированный α_2 -МГ человека. В препарате полностью отсутствует высокомолекулярный иммуноглобулин М. Концентрат α_2 -МГ — стерильный, прозрачный 2–4% раствор белка в 0,85% NaCl, выпущен экспериментально во флаконах (100 мл), содержащих 300–750 мЕд/мл, что эквивалентно в системе *in vitro* 600–1500 АТРЕ/мл контрикала. В системе *in vitro* антипротеиназное средство на основе α_2 -МГ подавляет активность протеолитических ферментов фибринолитической, кининовой и коагуляционной систем крови. Концентрат α_2 -МГ имеет ряд преимуществ по сравнению с антипротеиназами животного происхождения (изогенная природа, большая скорость инактивации и элиминации протеаз, более длительный — в 9–20 раз — период полувыведения, поливалентность ингибиторного действия). Препарат полностью подавляет экспериментальный протеолиз [9].

Согласно типовым регламентам на производство получены препараты альбумина и γ -глобулина из плазмы посмертной крови. Их физико-химическая характеристика соответствует нормативам для таковых из донорской плазмы, при этом количество полимеров в альбумине и γ -глобулине снижено на 55–65 %. Таким образом, приведенные сведения показывают возможность, значимость и перспективность использования компонентов, препаратов и биологически активных веществ из плазмы крови внезапно умерших людей. Так, клиническое использование ФАП в хирургии и травматологии выявило эффект стимуляции заживления ран [Патент РФ на изобретение № 2372927, от 20.11.2009, Бюлл. № 32], что мы связывали с присутствием ростстимулирующих факторов в ФАП, выделяемых активированными тромбоцитами. Проведенные В.В. Калашниковым, Ю.А. Романовым, А.С. Антоновым и В.Б. Хватовым [А.с. СССР № 1515688, 1989] эксперименты показали, что использование ФАП в культуральной среде позволяет увеличить скорость пролиферации для эндотелиальных клеток пупочной вены человека в 2,5–6 раз, для гладко-мышечных клеток аорты человека в 2–4 раза.

Трансплантация органов является средством спасения жизни и восстановления здоровья граждан [Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» в редакции от 20.06.2000 № 91-ФЗ, от 16.10.2006 № 160-ФЗ]. Принята новая концепция «смерти мозга» [21]. Получение необходимых для трансплантации клеток и тканей осуществляют от донора тканей (умерший внезапно от сердечно-сосудистой недостаточности или инсульта — приказ МЗ СССР № 482 от 14.06.1972) или донора органов (погибший индивидуум с бьющимся сердцем) — «Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» от 20.12.2001 № 460 (регистрация Минюста № 3170 от 17 января 2002 г.). НИИ СП им. Н.В. Склифосовского включен в Приказ МЗ РФ и РАМН «Об утверждении Перечня органов человека — объектов трансплантации и Перечня учреждений здравоохранения, которым

разрешено осуществлять трансплантацию органов» от 13.12.01. № 448/106, регистрация Минюста № 3159 от 15 января 2002 г. Эти положения стали основой для получения крови от доноров органов и использования ее компонентов для компенсации острой массивной кровопотери при трансплантации печени.

Заготовку крови осуществляли из системы нижней полой вены во время операции мультиорганного изъятия органов от доноров со смертью мозга. При подготовке к холодовой консервации органов донору внутривенно вводили гепарин в дозе 25 000–50 000 ЕД в зависимости от массы тела. Аорту канюлировали через одну из подвздошных артерий. Под инфраренальный отдел нижней полой вены заранее подводили две лигатуры и между ними сосуд надсекали. В дистальном направлении через отверстие в вене вводили канюлю для забора крови и при разрезении 5–10 мм рт.ст., кровь поступала из дистального отдела нижней полой вены в специальный резервуар аппарата для непрерывной аутоотрансфузии (CATS, Фрезениус). В проксимальном направлении в нижнюю полую вену вводили силиконовую трубку для удаления смеси крови и консерванта. При снижении систолического артериального давления (АДсист) ниже 80 мм рт.ст. аорту перевязывали выше чревного ствола. Через канюлю в аорте вводили консервант Кустодиол для проведения холодовой перфузии. Перевязывали другую подвздошную артерию. Венозную кровь, собранную в специальный стерильный резервуар, подвергали сепарации клеток в щадящем режиме — три цикла отмывания при потоке эритромаcсы 30–70 мл/мин, далее следовало концентрирование клеток до гематокрита 65–75 об% на аппарате *Cell Saver* (рис. 4). Полученный продукт обозначают — «клеточный компонент крови донора органов «КККДО», в получаемом объеме от 500 до 1500 мл которого содержится: $3,9\text{--}12,0\cdot 10^{12}$ клеток эритроцитов или 1,7–5,4 стандартных доз эритроцитов; $57\text{--}171\cdot 10^9$ клеток тромбоцитов или 0,2–0,6 стан-

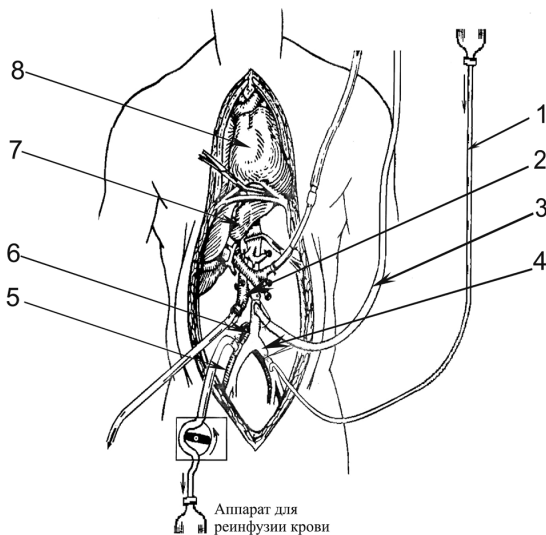


Рис. 4. Схема получения компонентов крови при мультиорганном изъятии органов от донора со смертью мозга. 1 — система капельной подачи физиологического раствора; 2 — нижняя полая вена (проксимальный отдел); 3 — система капельной подачи консервирующего раствора; 4 — аорта; 5 — нижняя полая вена (дистальный отдел); 6 — лигатура на левой подвздошной артерии; 7 — печень; 8 — сердце

дартных лечебных доз тромбоконцентрата. КККДО перемещают с помощью «насоса возврата» в контейнер для переливания крови и с помощью одноразовой системы внутривенно вводят больному [Патент РФ на изобретение № 2452519 опуб. 10.06.2012 Бюл. № 16].

Исследованы биологическая полноценность и функциональная активность клеточных компонентов крови доноров органов [22]. КККДО представляет собой бесплазменную (общий белок менее 0,5 г/л) трансфузионную среду в виде концентрата клеток в изотоническом солевом растворе. В табл. 1 представлен ее клеточный состав: количество эритроцитов в среднем составляет $9,5\pm 0,9\cdot 10^{12}$ кл/л, лейкоцитов — $11,9\pm 1,2\cdot 10^9$ кл/л и тромбоцитов — $114\pm 11\cdot 10^9$ кл/л. При этом уровень гематокрита в «КККДО» составляет 69 ± 3 об%, что выше такового в 1,8 раза консервированной донорской крови (39 ± 2 об%) и в 2,4 раза больше такового в крови доноров органов. Учитывая процедуру концентрирования клеток уровень гемоглобина (259 ± 10 г/л) в 1,9 раза выше, чем в консервированной крови кадровых доноров и в 2,4 раза больше, чем в крови донора органов. Процедурой аппаратного плазмафереза удаляли 97–98% плазменных белков из крови доноров крови. При этом элиминировали нежелательные примеси и биологически активные факторы, в том числе ферменты протеолиза, фибринолиза и протромбинового комплекса (на 100%).

Аппаратная переработка крови обеспечивала полное удаление активаторов плазминогена, плазмина, продуктов деградации фибрина. «Надосадочная жидкость КККДО» не проявляет коагуляционной активности, что указывает на отсутствие в ней белков протромбинового комплекса, тромбина и других активаторов плазменного гемостаза (см. табл. 1).

Таблица 1
Сравнительный анализ крови донора органов и ее «клеточного компонента»

Анализируемые параметры	Венозная кровь донора органов	Клеточный компонент крови донора органов	Кратность изменений
	$M\pm m$	$M\pm m$	
Гематокрит, об%	29 ± 2	69 ± 3	+138
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	$3,6\pm 0,3$	$9,5\pm 0,9$	+164
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	$13,5\pm 1,4$	$11,9\pm 1,2$	–12
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	159 ± 11	114 ± 11	–28
Гемоглобин, г/л	108 ± 8	259 ± 10	+140
Свободный гемоглобин, г/л	$5,0\pm 0,5$	$0,20\pm 0,09$	–96
Калий, ммоль/л	$7,6\pm 0,7$	$0,6\pm 0,1$	–92
Общий белок, г/л	58 ± 5	$0,5\pm 0,1$	–99
Фибринолитическая активность, ФЕ/мл	$0,30\pm 0,03$	0	–100
Активатор плазминогена, АЕ/мл	$13,5\pm 2,1$	0	–100
Плазмин, мКЕ/мл	167 ± 15	0	–100
ПДФ суммарно, г/л	$2,3\pm 0,3$	0	–100

В КККДО функциональная полноценность эритроцитов соответствует таковой донорской крови ранних сроков хранения. Итак, КККДО — это новая клеточная трансфузионная среда, которую целенаправленно использовали при трансплантации печени. Обследованы 168 больных, поступивших в институт в состоянии различной степени тяжести, обусловленной степенью выраженности печеночной недостаточнос-

ти. Оперативные вмешательства были экстренные, продолжительностью 13–24 ч. До операции у больных выявлена анемия (Hb от 78 г/л до 110 г/л, количество эритроцитов от $3,2 \cdot 10^{12}$ кл/л до $3,8 \cdot 10^{12}$ кл/л); тромбоцитопения (количество тромбоцитов в периферической крови от $70 \cdot 10^9$ кл/л до $150 \cdot 10^9$ кл/л); гипопротемия (концентрация общего белка не превышала 65 г/л), имели место явления гипокоагуляции (АЧТВ на 30–40% удлинено по сравнению с нормой). Тактику интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) строили на определении объема учтенной кровопотери [23]. Инфузионная терапия включала коллоидные и кристаллоидные среды. При подборе темпа инфузии мы использовали общепринятые гемодинамические критерии — ЦВД на уровне 4–7 мм рт.ст., нормосистолии (60–90 в мин.), среднего АД не ниже 70 мм рт.ст., сердечного индекса 2,5–4,5 л/мин·м². Утраченный ГО крови у пациента компенсировали: в контрольной группе (ИТТ стандартная — ИТТст — 40 больных) эритроцитами крови кадровых доноров и отмытыми эритроцитами аутокрови в основной группе (ИТТ модифицированная — ИТТмод — 40 больных) — КККДО и отмытыми эритроцитами аутокрови. Соотношение компонентов интраоперационной ИТТ при трансплантации печени (в расчете на одного больного) для компенсации глобулярного объема (ГО) крови у больных с массивной и смертельной кровопотерей отражены в табл. 2.

Компенсация ГО крови (возврат утраченного ГО крови) составляла в среднем 77%, что обеспечило высокую кислородно-транспортную функцию крови реципиента (табл. 3). Трансфузия отмытых эритроцитов КККДО приводила к достоверному увеличению ОПСС, ДЗЛК, ЦВД, гемоглобина и доставки кислорода. Полученные результаты свидетельствуют, что КККДО обладает высоким ГО-объемзамещающим эффектом при компенсации кровопотери и в сочетании с инфузионной терапией обеспечивает улучшение функционального состояния внутренних органов и тканей пациента, подвергнутого трансплантации печени. Отметим, что функция гемоглобина обратимо связываться с кислородом имеет место в отмытых эритроцитах крови донора органов, и после их переливания реципиенту зарегистрировано поддержание и восстановление кислородтранспортной функции крови.

Интраоперационный лабораторный мониторинг и дальнейшее наблюдение реципиентов в раннем послеоперационном периоде свидетельствовало о том, что модифицированная ИТТ (ИТТмод), включающая КККДО, способствует более быстрому выведению больного из геморрагического шока. Последовательность и адекватная пропорциональность ИТТмод позволяла восстановить объем циркулирующей крови, стабилизировать гемодинамику, купировать явления гипоксии тканей и гипоксемии и поддерживать заданный глобулярный объем, обеспечивающий адекватную кислородтранспортную функцию крови.

Итак, включение клеточного компонента крови доноров органов в комплексную ИТТ при трансплантации печени обеспечивает повышение кислородно-транспортной функции крови при острой анемии, умеренную компенсацию тромбоцитопении [22].

Таким образом, приведенные сведения показывают возможность, значимость и перспективность клинического использования компонентов, препаратов и биологически активных веществ из посмертной крови.

Таблица 2
Сравнительный анализ двух алгоритмов ИТТ при трансплантации печени

Анализируемые параметры		Соотношение компонентов интраоперационной ИТТ при трансплантации печени (в расчете на одного больного)			
		Массивная кровопотеря (2,1–3,5 л)		Смертельная кровопотеря (3,5–10 л)	
		ЕД	ИТТст	ИТТмод	ИТТст
Объем кровопотери	мл	2811	3271	6933	6917
Утраченный ГО	СДЭ	4,9	4,9	11,3	10,9
Объем ИТТ	мл	4404	5020	9052	8992
Кристаллоиды	мл	1453	1357	2974	2428
	%	33	27	33	27
Коллоиды	мл	925	955	1712	1349
	%	21	19	19	15
Аллоплазма (СЗП)	мл	881	1307	1662	2500
	%	20	26	18	28
Аллоэритроциты кадровых доноров	мл	264	0	1442	0
	%	0,8 сдэ 6		4,0 сдэ 16	
Аутоэритроциты	мл	881	804	1262	1240
	%	2,6 сдэ 20	2,0 сдэ 16	3,5 сдэ 14	4,0 сдэ 14
КККДО	мл	0	497	0	1250
	%		10		14
Эритроциты	мл	0	497	0	1250
	%		1,9 сдэ 10		4,4 сдэ 14
Тромбоциты	мл	0	100	0	171
	%		2 0,27 СЛДТ		2 0,51 СЛДТ
Возврат ГО утраченного	СДЭ	3,4	3,9	7,5	8,4
	%	69	79	66	77

Примечания: ГО — глобулярный объем; ИТТ — инфузионно-трансфузионная терапия; ИТТст — инфузионно-трансфузионная терапия стандартная; ИТТмод — инфузионно-трансфузионная терапия модифицированная;

Таблица 3
Показатели гемодинамики, гемоглобина, доставки кислорода при трансфузии КККДО

Анализируемые параметры	До трансфузии КККДО	После трансфузии КККДО		Нормальные значения
	М±δ	М±δ	Δ%	
АДср, мм рт.ст.	70±12	75±11	+7,1	82–102
ЦВД, мм рт.ст.	6±2	9±1*	+50,0	5–12
ДЗЛК, мм рт.ст.	8±1	12±1*	+50,0	8–14
СИ, л/мин/м ²	3,1±0,6	3,2±0,5	+3,2	2,8–3,6
ОПСС, дин/сек/см ⁻⁵	620±85	800±120*	+29	1200–2500
ДО ₂ , мл/мин	640±90	988±110*	+54,4	650–1100
ИДО ₂ , мл/мин·м ²	250±85	420±94	+68,0	300–600
ПО ₂ , мл/мин	200±61	212±59	+6,0	200–250
ИПО ₂ , мл/мин·м ²	118±52	130±54	+10,2	120–140
Гемоглобин, г/л	67±7	88±6*	+31,3	120–160

Примечания: * — p<0,05; АДср — артериальное давление среднее; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ДО₂ — доставка кислорода; ИДО₂ — индекс доставки кислорода; ИПО₂ — индекс потребления кислорода; КККДО — клеточный компонент крови донора органов; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; ПО₂ — потребление кислорода; СИ — сердечный индекс; ЦВЛ — центральное венозное давление

ЛИТЕРАТУРА

1. *Blundell J.* Experiments on the transfusion of blood by the syringe // *Med. Chir. Trans.* – 1818. – V. 9. – P. 56–92.
2. *Шамов В.Н., Костюков М.Х.* К изучению гомопластики — переливание крови от трупа // *Нов. хирург. архив.* – 1929. – Т. 18, Кн. 1, 2, 3. – С. 184–188.
3. *Юдин С.С.* Опыты по переливанию трупной крови на людях: протокол годичного заседания хирургического об-ва Пирогова в Ленинграде от 8 января 1932г. // *Вестн. хирургии.* – 1932. –Т. XXVII, Кн. 80, 81. – С. 167–171.
4. *Симонян К.С., Гутинтова К.П., Цуринова Е.Г.* Посмертная кровь в аспекте трансфузиологии. – М.: Медицина, 1975. – 269 с.
5. *Рыжков С.В., Кулешов Ю.Я., Сироко И.А., Барков Г.И.* Заготовка и использование фибринолизной крови и посмертных тканей. – Л., 1966. – 243 с.
6. *Пафомов Г.А.* Биологическая характеристика крови внезапно умерших и ее использование в хирургической практике: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971. – 355 с.
7. *Юдин С.С.* Вопросы военно-полевой хирургии и переливание посмертной крови. Ч.II. Переливание посмертной крови. – М.: Медгиз, 1960. – С. 315–542.
8. *Левин Г.Я.* Гемокоагуляционные свойства и клиническое применение плазмы и тромбоцитов кадаверной крови: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1978.
9. *Белова Т.А.* Получение естественного ингибитора протеиназы из плазмы человека и оценка его биологических свойств: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1982.
10. *Маркова О.А.* Активатор плазминогена человека из плазмы крови внезапно умерших: выделение, очистка, свойства: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1981.
11. *Платонова Т.К.* Биохимические обоснования к получению фибринолитического препарата из плазмы крови внезапно умерших людей: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1981. – 192 с.
12. *Симкин Д.С., Селезнева О.М., Куноф В.К.* Фракционирование фибринолизной крови и криоконсервирование ее компонентов для клинического применения: метод. рекомендации. – Киров, 1988. – 14 с.
13. *Лубский В.Н.* Разработка метода длительного консервирования эритроцитов трупной крови в замороженном состоянии: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1971.
14. *Babychuk L.A., Zemlyanskikh N.A.* The mechanism of structural and osmotic adaptation of erythrocytes to cryopreservation // *Cryobiology and freeze-drying.* – Proc. IV Int. School. – Bulgaria, Sofia, 1989. – P. 31–33.
15. *Хватов В.Б.* Препараты фибринолитического и антипротеиназного действия из плазмы крови внезапно умерших людей: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1984.
16. *Гарина М.М.* Сухая кадаверная плазма и ее применение в клинике: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1965.
17. *Шестаков В.А.* Система гемостаза при тромбозе магистральных вен: дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1979.
18. *Хватов В.Б.* Медико-биологические аспекты использования посмертной крови // *Вестник АМН СССР.* – 1991. – № 9. – С. 18–24.
19. *Хватов В.Б.* Трупная кровь — история и современное состояние вопроса // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* – 1997. – № 1. – С. 51–59.
20. *Khvatov V.B. Thrombosis and Thrombolysis* // *Thrombosis and thrombolysis* / E.I. Chazov, V.N. Smirnov. – New York: Consultants Bureau, 1986. – P. 283–310.
21. *Диагностика смерти мозга* / под ред. И.Д. Ступина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 112 с.
22. *Хватов В.Б., Журавель С.В., Гуляев В.А. и др.* Биологическая полноценность и функциональная активность клеточных компонентов крови доноров органов // *Трансплантология.* – 2011. – № 4. – С. 13–19.
23. *Ермолов А.С., Сахарова Е.А., Худенко Н.В. и др.* Количественная оценка объема и степени тяжести интраоперационной кровопотери в хирургической практике // *Гематология и трансфузиология.* – 2005. – №4. – С. 27–32.

Поступила 02.08.2013

Контактная информация:
Хватов Валерий Борисович,
проф., заведующий лаборатории трансфузиологии,
консервирования тканей и искусственного питания НИИ
СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы