

6. Зубаиров Д. М. // Биохимия свертывания крови. — М., Медицина, 1978.
7. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Латфуллин И. А. и др. // Кардиология. — 1981. — № 8. — С. 47—49.
8. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Литвинов Р. И., Попова Л. Г. // Гематол. трансфузиол. — 1983. — № 8. — С. 3—7.
9. Зубаиров Д. М., Еналеева Д. Ш., Надьрова Г. Г. // Тромбеморрагический синдром при менингококковой инфекции. — Казань, Татаркиноиздат, 1985.
10. Зубаиров Д. М., Попова Л. Г., Эвранова Г. Б., Субханкулова Ф. Б. // Гематол. трансфузиол. — 1988. — № 3. — С. 39—41.
11. Зубаиров Д. М., Шербатенко-Лушикова Л. А., Андрушко И. А. и др. // Тер. арх. — 1981. — № 8. — С. 29—30.
12. Мачабели М. С. // Коагулопатические синдромы. — М., Медицина, 1970.
13. Скинетров В. П. // Механизмы изменений

и нарушений свертываемости крови при беременности и родах. — Саранск, изд-во Мордовского ун-та, 1976.

14. Gralnick H. R. // Malignancy and the hemostatic system. — N.-Y., Raven Press, 1981. — P. 57—63.
15. Hardway R. M., Williams Ch. H., Dozier S. E. // J. Trauma. — 1987. — Vol. 27. — P. 667—670.
16. Hasegawa H., Nagata H., Murao M. // Thrombos. Haemostas. — 1977. — Vol. 37. — P. 541—548.
17. Henry R. L. // Thrombos. Diathes. haemorrh. — 1965. — Vol. 13. — P. 35—41.
18. Malik A. B., Lo S. K. // Molec. Aspects Med. — 1985. — Vol. 8. — P. 515—554.
19. Merskey C., Lalezari R., Johnston A. J. // Proc. Soc. exp. Biol. — 1969. — Vol. 89. — P. 653—658.
20. Vinazzer H. // Thrombos. Haemostas. — 1985. — Vol. 54. — P. 254—254.

Поступила 12.05.88.

УДК 615.38:616.151.5

СОСТОЯНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ТРАНСФУЗИИ КРОВИ, ЕЁ КОМПОНЕНТОВ И ПРЕПАРАТОВ

Н. А. Горбунова, Н. Я. Лагутина

Центральный научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
(директор — акад. АМН СССР А. И. Воробьев) МЗ СССР

Одним из методов терапии, широко распространенных во всех областях клинической медицины, является переливание крови. Объем гемотрансфузий различен, иногда достигает несколько литров, особенно в сердечно-сосудистой хирургии и акушерско-гинекологической практике.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что основная, заместительная, функция переливания крови наиболее выражена в случаях острой кровопотери, геморрагического шока и обусловлена взаимосвязанным функционированием отдельных компонентов крови реципиента и донора.

Накоплен большой опыт, свидетельствующий о том, что переливание крови является серьезной операцией. Его необходимо рассматривать как трансплантацию живой ткани, которая оказывает существенное влияние на многие функции организма, в частности на свертывание крови и фибринолиз. В связи с этим необходим строгий дифференцированный подход к гемотрансфузии. Все более широкое распространение лечения компонентами крови делает возможным существенное повышение эффективности трансфузионной терапии. При этом имеют значение объем переливаемой среды, сроки ее хранения и исходное состояние организма реципиента.

Значительное влияние оказывают переливания крови и отдельных ее компонентов на систему гемостаза как одну из наиболее

лабильных систем организма, что показано экспериментальными данными, полученными при изучении состояния системы гемоккоагуляции в процессе переливания массивных доз свежезаготовленной (16—18 ч хранения), совместимой по эритроцитарным антигенам крови и ее компонентов — плазмы, свободной от форменных элементов, содержащей среднее их количество (то есть такое, которое поступает в организм при переливании массивных доз цельной крови), и плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами [6].

Кровопотеря, как известно, способствует активированию системы гемостаза. Возникающие при этом изменения направлены в сторону гиперкоагуляции и обусловлены включением защитных механизмов для остановки кровотечения.

Гиперволемическое переливание свежезаготовленной крови на фоне острой кровопотери в некоторых случаях (3—8%) способствовало развитию у животных посттрансфузионных осложнений с выраженной клиникой: рвотой, судорогами, появлением петехий на коже и слизистых. Частота таких осложнений оказалась прямо пропорциональна числу доноров, кровь которых использовали для переливания: чем больше было вариантов смешивания крови, тем чаще возникали осложнения.

Переливания активированной соприкосновением со стеклом, воздухом, пластиком крови на фоне кровопотери способствовало

дальнейшему стимулированию системы гемостаза, проявлявшемуся изменением в системе микроциркуляции уже в первые минуты трансфузии.

Исследования, проведенные с помощью метода витальной микроскопии (опыты на крысах), дали возможность обнаружить застойные явления в системе капилляров микроциркуляторного русла, усиленную адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию капилляров, последующее образование тромбоцитарно-лейкоцитарных микроагрегатов, кровоизлияния путем диапедеза. С помощью лабораторных методов в эти же сроки выявлялось уменьшение числа тромбоцитов в сосудистом русле, несмотря на их поступление с переливаемой кровью.

Тромбоциты *in vitro* проявляли гиперчувствительность к малым дозам тромбина и АДФ. На 50% снижалась их агрегабельность, в 3—4 раза увеличивалось время кровотечения. Одновременно с этим концентрация фибриногена снижалась на 28—36%, появлялись растворимые комплексы фибрин-мономера, незначительно повышалась фибринолитическая активность крови.

Изменения, выявленные в процессе массивной гемотрансфузии, можно было трактовать (согласно клиническим проявлениям и результатам лабораторных исследований) как острое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Развитию ДВС в ближайшие сроки после тяжелой кровопотери и массивной трансфузии свежезаготовленной, совместимой по эритроцитарным антигенам крови способствовали, очевидно, поступление межтканевой жидкости и гемолиз, который имеет место как при невоспаленных кровопотерях, так и при переливании крови. Под влиянием кровопотери, связанных с ней стрессовых перестроек и последующей трансфузии крови, активируются факторы XII, XI, IX, VIII и X. При неглубоких изменениях в организме они инактивируются системой фагоцитирующих макрофагов.

Нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза развиваются за счет значительных изменений сосудистого эндотелия в процессе гипоксии, дисбаланса простагландинов и тромбоксана. Получены доказательства, что нарушение баланса простагландинов и тромбоксана может вызывать усиление кровотоочивости.

Активация системы фибринолиза приводит к снижению концентрации фибриногена, появлению продуктов деградации фибриногена и фибрина, обладающих, помимо антикоагулянтного действия, способностью тормозить агрегацию тромбоцитов. Эти продукты угнетают АДФ-агрегацию, адсорбируясь на поверхности тромбоцитов и конкурируя с плазменным фибриногеном, который, как известно, является кофактором агрегации. Кроме того, продукты деградации

фибриногена повреждают стенки капилляров [5].

Изменения, отмеченные в процессе массивной трансфузии и в ближайшие 2 ч после нее, судя по динамике показателей системы гемостаза, сохранялись и в отдаленные сроки посттрансфузионного периода. Число тромбоцитов на протяжении 2 сут было меньше исходного на 55%. Их агрегация была снижена на 1, 2 и 3-и сутки соответственно на 56, 64, 68%. Аналогичные, но менее выраженные сдвиги были выявлены у животных, которым переливали кровь от меньшего числа собак-доноров (от двух).

Нормоволемические трансфузии также способствовали развитию изменений гемостаза, но менее значительных, чем при гиперволемических гемотрансфузиях.

Экспериментальные исследования позволили выявить новые и очень важные факты: свежезаготовленная кровь обладает чрезвычайно выраженным активирующим действием, особенно на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, что и определяет ее ценность для клиники как гемостатического средства. Наряду с этим исследования показали, что гемостатический эффект свежезаготовленной крови на фоне массивной кровопотери, когда уже запущены внутренние механизмы активации системы гемостаза, может оказать не полезное, а скорее вредное действие на систему свертывания крови, способствуя развитию гипокоагуляции и усиленной кровотоочивости. Данный феномен нередко наблюдали в клинике при массивных гемотрансфузиях, в условиях применения аппаратов искусственного кровообращения. Он рассматривается как один из симптомов состояния, получившего название «синдром массивных трансфузий», или «синдром гомологичной крови». В условиях массивных гемотрансфузий, как уже указывалось, нарушения затрагивали в первую очередь сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Уменьшение числа тромбоцитов в крови реципиента после массивной трансфузии может быть обусловлено несколькими причинами. Прежде всего имеют значение генотипическая гетерогенность белков плазмы человека и животных, индивидуальная несовместимость крови доноров и реципиента по плазменно-белковому фактору [9]. Кровь людей и животных различается не только по изоантигенам эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, но и по сывороточным белкам, которым свойственна групповая антигенная дифференцировка. Реакции плазменных белковых систем при массивных гемотрансфузиях могут способствовать усиленной адгезии тромбоцитов и последующему их разрушению. Кроме того, изменение физико-химических свойств плазмы приводит к модификациям мембраны тромбоци-

тов, обменных процессов в них, электрического заряда клеток, а также к нарушению сосудистого эндотелия вследствие развивающейся гипоксии и др. [3].

Определенная роль в нарушениях системы гемокоагуляции при массивных переливаниях крови и ее компонентов, несомненно, принадлежит лейкоцитарным факторам. Эти клетки, как и тромбоциты, адгезируются и агрегируют при изменении условий окружающей среды.

Таким образом, нормо- и гипervолемические трансфузии свежезаготовленной донорской крови в некоторых случаях могут способствовать развитию осложнений в системе свертывания, проявляющихся в виде острого синдрома ДВС, который формируется в процессе трансфузии и ближайших часов после нее (в основном 2—4 ч). Указанный синдром обратим, носит острый характер с преимущественными нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции, что является основой для развития кровотоочивости в более поздние сроки посттрансфузионного периода. Поэтому в связи с лабильностью факторов свертывания или пластинок иногда целесообразно проводить целенаправленную терапию свежемороженой плазмой или концентратом тромбоцитов.

После гипervолемического переливания донорской плазмы, лишенной форменных элементов и содержащей обычное (свое) количество цельной крови) количество тромбоцитов, проведенного на фоне тяжелой кровопотери, не были выявлены какие-либо посттрансфузионные реакции. Однако при лабораторном анализе в системе свертывания были обнаружены некоторые изменения, в частности возрастание скорости образования тромбина, что свидетельствовало об активации свертывания, гиперкоагуляции.

Интересно отметить, что функциональная активность тромбоцитов при переливании лишенной тромбоцитов плазмы была повышена, в то время как после переливания цельной крови и плазмы с форменными элементами — снижена.

Время кровотечения после переливания плазмы, свободной от форменных элементов, и плазмы, содержащей их, несколько удлинялось к концу трансфузии, что, очевидно, объяснялось не нарушением функции тромбоцитов (количество которых в это время было повышенным), а результатом гемодилюции.

Можно сказать, что переливание плазмы оказывает умеренный гемостатический эффект. Аналогичные наблюдения были у других авторов, что в определенных ситуациях позволяет рекомендовать использование свежей и замороженной плазмы. Поэтому в связи с лабильностью факторов свертывания или пластинок иногда целесообразно проводить целенаправленную терапию све-

жемороженой плазмой или концентратом тромбоцитов.

Особо следует остановиться на вопросе влияния аутогемотрансфузий на гемокоагуляцию.

Дробные кровопускания и последующие дробные трансфузии аутокрови (в общем обменная трансфузия составила около 50% от объема циркулирующей крови) неблагоприятно влияли на организм собак-реципиентов: отмечалась тахикардия, затрудненное дыхание, повышение температуры тела. Взятие крови у этих животных было крайне затруднено в связи с тромбированием сосудов и катетеров. Количество тромбоцитов в периферической крови уменьшалось на 40—53%, снижались агрегация кровяных пластинок и резистентность стенок сосудов, удлинялось время кровотечения, то есть отмечались все те же изменения, что и при переливании гомологичной крови. Концентрация фибриногена уменьшалась, активность фактора XIII плазмы увеличивалась. Появлялись растворимые комплексы мономеров фибрина. Реакция протекала по типу синдрома ДВС. Подобных изменений не отмечалось в случаях одномоментного переливания аутологичной крови.

Таким образом, процедура многократных, хотя и незначительных, кровопусканий и соответственно дробных переливаний удаленной крови способствует активации и усилению гемостатического потенциала крови. Большое значение в этих процессах имеет контактная активация, которая наблюдается как при реинфузиях крови, так и при аутооттрансфузиях [7].

Если излившаяся кровь больного или заготовленная во время операции вливается ему на фоне активированного гемостаза (опухоли, тяжелые воспалительные процессы и т. д.), то запуск каскада свертывания начинается немедленно, реакция может приобрести патологический характер вплоть до развития синдрома ДВС.

При реинфузиях крови, когда имеется риск возникновения тромбоэмболических осложнений у реципиента в связи с его исходным состоянием, а также в результате активации свертывающих факторов в излившейся крови, в настоящее время успешно применяются аппараты, которые собирают кровь, стабилизируют ее, отмывают и реинфузируют только отмые эритроциты, освобожденные от плазмы и активированных факторов свертывания.

Наблюдения в клинике показали, что переливание консервированной в течение 7 сут аутологичной крови в объеме 10% ОЦК онкологическим больным через 24 ч после оперативного вмешательства на фоне умеренной гемодилюции оказывает благоприятное действие: отмечаются умеренный гемостатический эффект, сопровождающий-

ся незначительным увеличением числа тромбоцитов, снижение содержания в них серотонина, повышением активности фактора XII плазмы.

В связи с тем, что цельная кровь, в том числе и аутологичная, может способствовать развитию осложнений, в настоящее время широкое распространение в клинической практике получила терапия компонентами крови [1, 2].

Приобретенные нарушения гемостаза нередки в клинической практике и могут быть обусловлены различными причинами, главными из которых являются патология сосудистой стенки, нарушение функции тромбоцитов, а также дефицит коагулирующих факторов плазмы. В некоторых случаях, например при возникновении внутрисосудистого свертывания и заболеваниях печени, возможны сочетания нескольких причин, причем гемостатический дефект может еще более усугубиться активацией фибринолиза.

В последние годы применение трансфузий тромбоцитов способствовало значительному уменьшению смертности от геморрагий. Появилась возможность выделять тромбоциты из цельной крови и хранить их при определенных условиях, сохраняя морфофункциональные свойства. Новые методы приготвления и хранения тромбоцитов позволяют лучше сохранять их иммунный статус.

Функциональная активность тромбоцитов в организме реципиента обусловлена прежде всего состоянием реципиента. Активность их связана с возрастом (наиболее активными являются молодые тромбоциты) и состоянием мембран.

В клинической практике для лечения больных с тромбоцитопеническими геморрагиями применяют выделенные концентраты тромбоцитов от доноров, при этом учитывают групповую совместимость по эритроцитарным антигенам. При развитии рефрактерности используют подобранные по HLA тромбоциты от одного донора, получаемые аппаратным или ручным способом. При отсутствии HLA-совместимого донора выбирают донора, имеющего наибольшую антигенную совместимость по системе HLA, чтобы отдалить развитие возможной аллоиммунизации.

Основными показаниями к переливанию тромбоцитов являются патологические состояния, сопровождающиеся геморрагическим синдромом. Для определения показаний к трансфузиям тромбоцитов необходимо точно оценить степень тяжести кровотечения. Тромбоцитопения, сочетающаяся с нарушениями свертывающей системы крови или с тяжелым септическим состоянием, требуют массивных трансфузий тромбоцитов.

Содержание тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ служит абсолютным показанием к переливанию тромбоцитов. При проведении цито-

статической терапии у больных острым лейкозом производят профилактические трансфузии тромбоцитов, снижающие частоту и выраженность геморрагий. Переливание тромбоцитов осуществляют с интервалом в 2—3 дня. В отличие от острого лейкоза при апластических анемиях трансфузии тромбоцитов выполняют более длительное время, хотя таким больным не назначают цитостатическую терапию. Критическим количеством тромбоцитов у больных апластической анемией является $5 \cdot 10^9/\text{л}$. Отягощающим моментом считается у них более значительная, чем у больных острым лейкозом, степень изоиммунизации.

Эффективность трансфузий тромбоцитов оценивают по данным клинических и лабораторных исследований — наличию регрессии геморрагического диатеза и приросту тромбоцитов в крови у больного через 1 и 24 ч в среднем на $5 \cdot 10^9/\text{л}$. Результативность последнего также определяют по количеству перелитых клеток, их морфофункциональным свойствам, степени изоиммунизации реципиента по антигенам HLA.

Отсутствие повышения числа тромбоцитов дает основание заподозрить возможность иммунизации больного и указывает на наличие антител в перелитой крови к тромбоцитарному антигену A^1 реципиента.

При необходимости введения тромбоцитов следует по возможности пользоваться моноконцентратом, это уменьшает количество вводимых чужеродных антигенов и число необходимых трансфузий, поскольку препарат сохраняет эффективность в течение 48—72 ч. Следует считать идеальным введение тромбоцитов от HLA-совместимого донора, так как оно максимально ограничивает риск иммунизации без подавления комплемента.

Достижения кардиохирургии в значительной мере обусловлены развитием таких близких к ней разделов медицины, как анестезиология и трансфузиология. Роль трансфузиологии в успешном проведении операций на сердце исключительно велика. Она решает проблему адекватного замещения кровопотери путем применения различных трансфузионных сред, исключая цельную кровь [2].

Как правило, в постперфузионном периоде в равной степени развиваются и тромбоцитопения, и гипофибриногенемия. Переливание тромбомассы в комбинации с размороженными отмытыми эритроцитами значительно больше увеличит количество тромбоцитов, чем переливание цельной донорской крови. Через 4 ч после операции наблюдаются спонтанное повышение числа тромбоцитов и полная их нормализация на следующие сутки. Что касается содержания в крови у больных фибриногена, то его концентрация на протяжении всего постперфузионного, постоперационного периода увеличива-

ется, достигая нормы, а фибринолитическая активность крови снижается. Таким образом, переливание размороженных эритроцитов в сочетании с тромбомассой обеспечивает и хорошие условия гемостаза. Отмечена высокая клиническая эффективность компонентной трансфузионной терапии при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения.

У больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, замена цельной донорской крови отмытыми эритроцитами в объеме 0,5—1,5 л в сочетании с последующей терапией другими компонентами (тромбоцитами) не вызывает коагулопатии, способной привести к геморрагиям. Основным появлением гипокоагуляции после искусственного кровообращения независимо от состава перфузионной среды является тромбоцитопения, требующая переливания тромбоцитарной массы.

Изучена эффективность применения тромбоконцентрата для профилактики и коррекции тромбоцитопений при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Установлено, что использование тромбоконцентрата способствует увеличению количества тромбоцитов, более быстрой стабилизации гемостаза, снижению числа реторакотомий, уменьшению объема кровопотери и гемотрансфузий [8].

Среди больных с геморрагиями следует выделить большую группу лиц, у которых кровоточивость объясняется врожденными нарушениями в системе свертывания крови,— гемофилией и болезнью Виллебранда. Кроме того, геморрагии могут быть вызваны дефицитом факторов протромбинового комплекса, возникающим в результате нарушения синтеза их в печени при циррозах печени и гепатитах, а также при передозировке антикоагулянтов непрямого действия. Совершенно очевидно, что на современном уровне оптимальными гемостатическими средствами могут быть признаны препараты факторов свертывания крови. Лицам с патологией системы гемостаза следует вводить недостающие факторы в концентрированном виде и по возможности очищенном от других белков. Главным преимуществом введения концентрированных гемостатических препаратов является содержание в небольшом объеме жидкости значительного количества коагуляционных факторов.

В последние годы заместительная тера-

пия концентрированными препаратами факторов свертывания крови нашла широкое применение за рубежом и в нашей стране. Разработана специальная программа консервативного лечения больных с гемофилией и болезнью Виллебранда криопреципитатом. При использовании криопреципитата и PPSB иногда отмечаются тромбоэмболические осложнения. Ведущую роль в появлении тромботических осложнений играют активированные факторы IIa и Xa, находящиеся в препарате PPSB.

При врожденном и приобретенном дефиците антитромбина III применяют концентрат АТ III (кибернин), приготовленный из человеческой плазмы [5], замороженную плазму, которая отличается наиболее высоким содержанием антитромбина III (200—250% от среднего количества), а также нативную плазму (180—230%) [4].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований и накопленный клинический опыт открывают широкие возможности для научно-обоснованного использования не только цельной гомологичной и аутологичной крови, но и отдельных ее компонентов. Однако по мере внедрения в клиническую практику терапии компонентами крови перед гематологами-трансфузиологами возникают новые проблемы, требующие углубленных исследований. Они связаны с влиянием компонентов крови на систему гемостаза при проведении трансфузионной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Шербакова Е. Г., Ганалиев А. А.//Гематол. и трансфузиол.— 1984.— № 9.— С. 3—9.
2. Аграненко В. А., Файнштейн Ф. Э., Голубева В. Л. и др.//Гематол. и трансфузиол.— 1987.— № 5.— С. 8—12.
3. Балуда В. П.//В кн.: Гомеостаз.— М., Медицина, 1981.
4. Баркаган З. С.//Геморрагические заболевания и синдромы.— М., Медицина, 1980.
5. Баркаган З. С.//В кн.: Руководство по гематологии.— М., Медицина, 1985.
6. Горбунова Н. А., Балакина Т. А.//Пробл. гематол.— 1981.— № 3.— С. 30—35.
7. Зубаиров Д. М.//Биохимия свертывания крови.— М., Медицина, 1978.
8. Шарова Ю. А., Аграненко В. А., Самсонова Н. Н. и др.//Гематол. и трансфузиол.— 1987.— № 5.— С. 12—13.

Поступила 16.02.88.