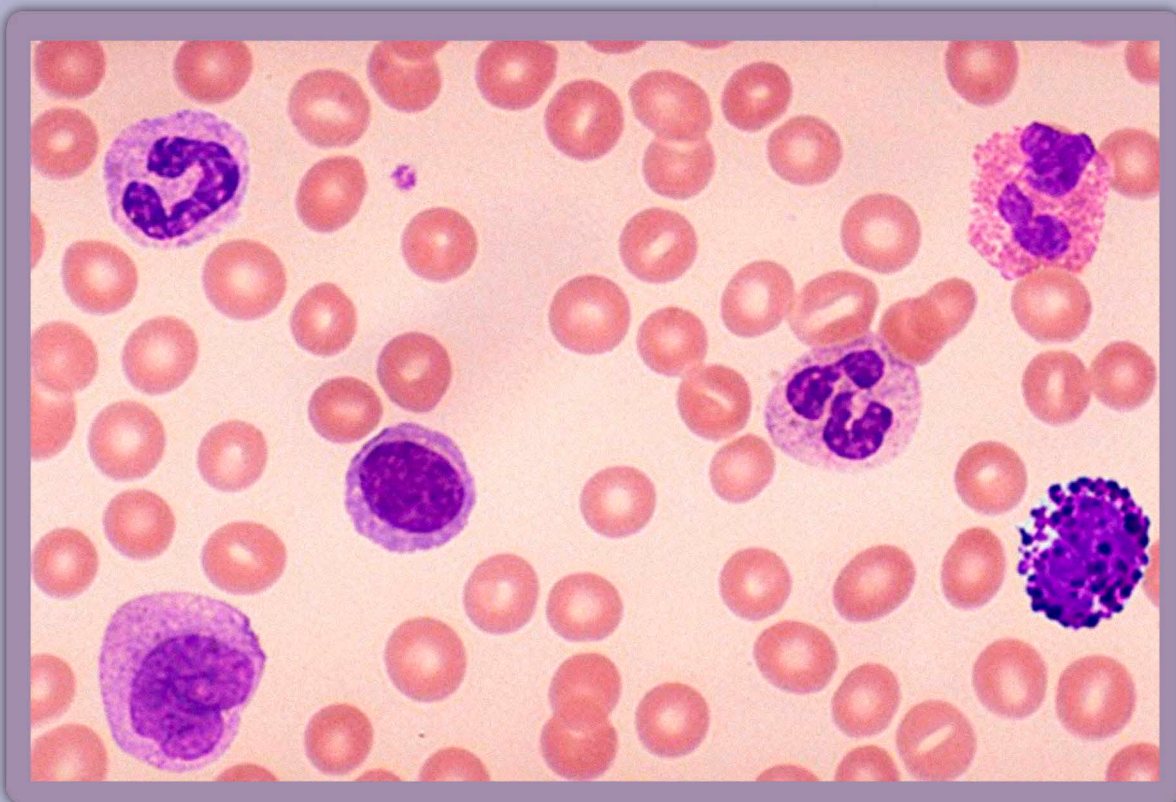


П. П. Курлаев, В. К. Есипов, Р. Г. Гильмутдинов,
Т. А. Чернышова, Т. А. Ефашкина, А. А. Епифанова

ПЕРЕЛИВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ И КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ

Под редакцией профессора П.П. Курлаева



Оренбург - 2014

**П. П. Курлаев, В. К. Есипов, Р. Г. Гильмутдинов,
Т. А. Чернышова, Т. А. Ефашкина, А. А. Епифанова**

ПЕРЕЛИВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ И КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ

Под редакцией профессора П. П. Курлаева

**Оренбург
2014**

УДК 615.38

ББК 53.53

К 93

Рецензенты:

А. А. Рагимов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центром Крови ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им И. М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии ФППО(в) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

С. И. Донсков – консультант-эксперт Гематологического научного центра, доктор медицинских наук, профессор.

К 93 Авторы: П. П. Курлаев, В. К. Есипов, Р. Г. Гильмутдинов, Т. А. Чернышова, Т. А. Ефашкина, А. А. Епифанова **Переливание компонентов крови и кровезаменителей.** – Оренбург, 2014. – 336 с.

Под редакцией профессора П. П. Курлаева.

ISBN 978-5-91924-062-4

В монографии представлены сведения о групповых системах крови человека, их значении в трансфузионной практике и методах их определения. Приведена современная гемотрансфузионная тактика, базирующаяся на отказе от переливания цельной крови в пользу проведения гемокомпонентной терапии. Дана классификация компонентов и препаратов крови, кровезаменителей, и определены показания к их применению. Описаны возможные осложнения переливания компонентов крови, их диагностика, профилактика и лечение. Изложены основные кровесберегающие технологии, и освещена проблема донорства.

Издание предназначено для врачей всех специальностей, применяющих переливание крови, ее препаратов и кровезаменителей, а также может быть полезной для студентов, клинических интернов и ординаторов медицинских вузов РФ.

ISBN 978-5-91924-062-4

УДК 615.38

ББК 53.53

© Оренбургская государственная медицинская академия, 2014

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АГТ – антиглобулиновый тест
АИК – аппарат искусственного кровообращения
АДФ – аденозиндифосфорная кислота
АМФ – аденозинмонофосфат
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВУП – внутриутробное переливание
ГБ – гемолитическая болезнь
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных
ГБП – гемолитическая болезнь плода
ГДФ – гуанозиндифосфат
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ГЭК – гидроксипропилированный крахмал
ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ИЛ – интерлейкин
иРНК – информационная рибонуклеиновая кислота
ИФА – иммуноферментный анализ
КЗПК – кровезаменители – переносчики кислорода
КОЕ – колониеобразующая единица
КПК – кабинет переливания крови
КТГ – кардиотокография
КТТ – кабинет трансфузионной терапии
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
ЛТС – лейкотромбоцитарный слой
МГ – модифицированный гемоглобин
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОПК – отделение переливания крови

- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ОЦП – объем циркулирующей плазмы
- ПФУ – перфторуглероды
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- рРНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота
- СЗП – свежезамороженная плазма
- СПК – станция переливания крови
- ТО-БТПХ – трансфузионно обусловленная болезнь трансплантат против хозяина
- цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
- ЦВД – центральное венозное давление
- ЧМТ – черепно-мозговая травма
- ЭМ – эритроцитная масса
- HLA – Human Leukocyte Antigen (лейкоцитарные антигены человека)
- HPA – Human Platelet Antigens (тромбоцитарные антигены человека)
- Jg – иммуноглобулины
- MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
- PCR – полимеразно-цепная реакция
- TRALI – Transfusion-Related Acute Lung Injury (трансфузионно-ассоциированное повреждение легких)

ВВЕДЕНИЕ

Конец XX и начало XXI веков явились периодом внедрения высоких технологий и усовершенствованных методик исследования во всех областях знаний. Трансфузиология в этом отношении не является исключением.

За 100-летнюю историю своего существования трансфузиология претерпела ряд очень сильных изменений, главным из которых является переход от переливания цельной крови к переливанию ее компонентов. Такую возможность трансфузиологи получили благодаря внедрению технологии фракционирования крови, которая до настоящего времени продолжает совершенствоваться и позволяет получать все более и более чистые компоненты крови.

Трансфузиология остается иммунологической дисциплиной, поэтому основной ее задачей является снижение реальной возможности сенсбилизации больного за счет устранения «примесей», не нужных больному и к тому же обладающих высокой иммуногенностью.

С внедрением молекулярно-биологических лабораторий появились большие возможности выявления как антигенов, так и антител. Определение групповых антигенов эритроцитов недостаточно, чтобы обеспечить безопасную трансфузионную терапию во всех случаях ее применения. Одиночные и повторные гемотрансфузии – разные процедуры по своей сути и по возможным результатам.

Еще *Карл Ландштейнер*, в последние годы своей жизни, высказал предположение о серологической неповторимости и антигенной индивидуальности крови человека. Согласно основам иммунологии, если есть антитела, то должны быть антигены, их индуцировавшие; если есть антигены, то должны быть обнаружены антитела.

Ж. Доссе (1958) открыл первый лейкоцитарный антиген у женщины после переливания крови, последовавшего за беременностью. Этот антиген он обозначил как Мас (современная классификация HLA-A₂), который встречается примерно у 50% людей. Следовательно, 50% людей, не имеющих данного антигена, могут стать жертвой трансфузионного осложнения, при условии повторной встречи с этим антигеном (гемотрансфузия, беременность).

Фундаментальные разработки трансфузиологии заложили начало учения об антигенах гистосовместимости и используются в трансплантологии, судебной медицине, педиатрии и акушерстве. Кроме того, они открыли эру неинфекционной иммунологии и аутоиммунных заболеваний. Они сыграли огромную роль в развитии прикладных аспектов трансфузиологии и, в частности, привели к усовершенствованию методов фракционирования крови.

По мере изучения причин трансфузионных осложнений, трансфузиологи перешли от произвольного донорства к подбору совместимого с реципиентом донора даже при первичном переливании, будь то эритроцитная масса или тромбоцитный концентрат.

В настоящей работе изложены изосерологические системы крови человека, даны рекомендации по определению групп крови и резус-принадлежности; представлены наиболее употребимые трансфузионные среды, приведена их классификация; описаны посттрансфузионные осложнения, их классификация, патогенез, клиника, лечение; принципы кровесберегающей технологии и др.

Данное руководство подготовлено в соответствии с современными требованиями и методическими рекомендациями, выполнение которых позволит обеспечить не только должный высокий уровень организации трансфузионной помощи в лечебно-профилактических учреждениях, но и максимальную безопасность, и эффективность этого врачебного вмешательства.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОГЕМАТОЛОГИИ

Одной из проблем, тормозивших развитие хирургии, являлось неумение борьбы с кровопотерей, отсутствие научно обоснованных принципов переливания крови от человека человеку. Это препятствие было преодолено благодаря открытию *Вильямом Гарвеем* законов кровообращения (1628), выявлению различий в групповой принадлежности крови человека (*К. Landsteiner* и *J. Jansky* в 1900-1901 гг.), и предложению *В. А. Юревича* и *Н. К. Розенгарта* (1910) использовать цитрат натрия для консервирования и хранения донорской крови. Возможность переливания цельной крови позволила проводить хирургам крупные операции, успешно бороться с кровопотерей и геморрагическим шоком. Первые положительные результаты применения донорской крови послужили основанием для широкого внедрения в клиническую практику гемотрансфузий. Кровь от донора к реципиенту переливалась с целью возмещения потерянных эритроцитов при кровотечениях и анемиях, для стимуляции гемостаза и борьбы с интоксикацией, повышения защитных сил человека и даже с питательной целью. Однако с течением времени стало ясно, что положительное влияние донорской крови на организм реципиента преувеличено. Оказалось, что кровь, находящаяся в кровеносном русле, и кровь в контейнере значительно отличаются друг от друга. Сразу же после забора и консервирования крови в ней происходит снижение фагоцитарной активности лейкоцитов с последующим их распадом, быстрое уменьшение числа тромбоцитов, инактивация компонентов свертывающей системы, снижение содержания сахара, нарастание уровня молочной кислоты и неорганического фосфора, что может служить причиной посттрансфузионных осложнений. Вместе с тем отрицательные моменты переливания чужеродной крови

были недооценены. Так, при переливании цельной крови реципиент получает наряду с необходимыми ему компонентами не только функционально неполноценные тромбоциты, продукты распада лейкоцитов, антитела, антигены, но и возможность заражения вирусом гепатита, ВИЧ-инфекцией и другими трансмиссивными заболеваниями. Вероятность передачи инфекции через донорскую кровь весьма значительна. Например, известно, что среди детей, страдающих гемофилией, которым в процессе жизни приходилось неоднократно переливать донорские кровь, плазму или криопреципитат, во взрослом состоянии очень часто выявляется сывороточный гепатит. В связи с вышеизложенным в 2002 г. вопрос о переливании крови был пересмотрен и сформулирована новая **гемотрансфузионная тактика**, основные положения которой сводятся к следующему:

1) **показаний к переливанию цельной консервированной донорской крови нет.** В виде исключения одноклассную цельную кровь разрешается переливать при острой массивной кровопотере, если отсутствуют необходимые компоненты крови и кровезаменители. Однако это исключение гипотетическое, так как цельную кровь найти значительно труднее, чем компоненты крови, потому что после забора она не хранится, а подвергается фракционированию. Единственным показанием для переливания цельной донорской крови является гемолитическая болезнь новорожденных. В этом случае производится обменное переливание крови;

2) **по показаниям переливают компоненты крови.** Сразу же после получения донорской крови она подвергается разделению на фракции: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и плазму. Каждая из них имеет определенные показания для переливания;

3) **один донор – один реципиент.** Если реципиенту необходимы несколько компонентов крови, то риск посттрансфу-

зионных осложнений уменьшится, если они будут от одного донора. Применение новой трансфузионной тактики позволило сократить число осложнений в 10 раз.

Главное требование при переливании крови и ее компонентов состоит в обеспечении совместимости крови донора и реципиента. Донорская кровь, переносчики газов крови, корректоры плазменно-коагуляционного гемостаза, лейкоцитный и тромбоцитный концентраты должны переливаться только одногруппные по системе АВО и резус-принадлежности.

1.1. Общие сведения о группах крови

Группа крови является генетически обусловленным биологическим признаком и определяется наличием или отсутствием в плазменных и клеточных элементах крови конкретного индивидуума соответствующих групповых изоантигенов и изоантител.

На основании изучения реакции **изогемагглютинации** (склеивание эритроцитов одного человека при смешивании их с сывороткой крови другого) *K. Landsteiner* в 1900-1901 гг. впервые выделил у человека три группы крови – А, В и С. В 1900-1901 гг. *Dekastello, Schturl* впервые описали IV группу крови. В 1906 г. *J. Jansky* окончательно доказал, что для человека закономерными являются четыре группы крови, и предложил классификацию (I, II, III, IV), которой пользуются до настоящего времени во всем мире.

В 1910 г. *Moss* (США) приготовил типизирующие сыворотки для определения групп крови. В России в 1922-1923 гг. *Н. Шамов* и *Н. Еланский* приготовили стандартные сыворотки АВО.

В 1928 г. утверждена международная классификация групп крови. Принято различать четыре группы: **0(I), A(II),**

B(III) и **AB(IV)**. В Европе 44% людей имеют группу крови **A(II)**; группа **O(I)** является второй по частоте и составляет 39%, группа **B(III)** встречается в 12%, группа **AB(IV)** – в 4-5%.

К настоящему времени в крови человека обнаружено более 700 различных эритроцитарных антигенов крови, образующих 75 антигенных систем. Лишь 29 из них имеют клиническое значение, а наиболее значимы 16 антигенных систем: **ABO, Rh-Hr, Kell-Gellano, Duffi, Kidd, Lewis (Льюис), MNSs, Lutheran, Pp, Xq, Ji, Auberqer, Dieqo, Dombrok, Colton, Sciana** и другие. По каждой из этих систем существуют свои группы крови. Так, по системе **MNSs** выявлено 43 группы крови, по системе **Rh-Hr** – 48 групп. Если учитывать комбинации по различным антигенным системам, то получаются более 11 000 000 групп крови, и практически подобрать идентичную кровь по всем антигенным системам невозможно. Одинаковые группы крови определяются только у однояйцевых близнецов.

В лейкоцитах обнаружено более 250 специфических антигенов, которые образуют 162 антигенные системы HLA, в тромбоцитах 26 специфических антигенов образуют 10 антигенных систем HPA. Существует более 100 антигенов плазменных белков, образующие 20 антигенных систем.

Для гемотрансфузиологии представляют интерес антигены поверхности клеточных элементов крови, способные напрямую реагировать с антителом и являющиеся причиной посттрансфузионных осложнений. Вместе с тем деструкция клеток при онкологических и гнойно-некротических процессах, болезнях крови может сопровождаться «высвобождением» антигенов клеточной протоплазмы, к которым отсутствует «узнавание» иммунокомпетентных образований. Развивается аутоиммунный процесс. Иммунные антитела могут оказаться способными агглютинировать как собственные эритроциты, приводя к их разрушению в сосудах и нара-

танию анемии, так и переливаемые, что удастся обнаружить при проведении проб на индивидуальную совместимость.

В литературе имеются сведения о связи патологии с определенной группой крови. Так, заболеваемость гастритом и язвой желудка достоверно выше среди лиц первой группы крови, имеющих антиген системы Lewis (Le^b). Среди людей, имеющих А(II) группу крови, чаще встречаются ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Наличие лейкоцитарных антигенов HLA-A8 способствует развитию аллергических заболеваний.

1.2. Антигенные маркеры эритроцитов

Изучение антигенов эритроцитов составляет период длительностью более ста лет. Группоспецифические антигены были обнаружены в связи с аллогенными гемотрансфузиями и нарушением гомеостаза организма при попадании в него чужеродных антигенов. Поэтому наиболее очевидной была иммунологическая функция этих структур. Успехи биохимии, в частности мембранологии, молекулярной биологии, позволили получить представление об общебиологических функциях антигенов групп крови. Установлено, что они участвуют в переносе веществ в клетку, служат рецепторами экзогенных лигандов, вирусов, бактерий, паразитов, выполняют ферментативную роль, участвуют в адгезии различных молекул, выполняют структурную роль в биомембране. В настоящее время изучена иммуногенная активность более 250, а по мнению других авторов – 450, антигенных детерминант-групп крови*.

* – более подробно сведения о групповых антигенах крови и их значении в медицине и биологии человека изложены в работах *Е. И. Дерюгиной*, 1990; *А. Н. Рагимова*, 2001; *Н. В. Минеевой*, 2004.

Группы крови, образованные антиген-антительным представителем, выполняют исключительно важную роль в жизнедеятельности человека как биологического вида (К. Landsteiner, 1901). Группоспецифические полисахариды, подобные групповым антигенам человека, широко распространены в природе. Их находят у животных, растений, бактерий. Контакт с этими веществами в процессе естественного отбора привел к дифференцировке человека как вида на 4 типа по содержанию или отсутствию антигенов А и В. Люди, не содержащие антигены А и В, имеют α - и β -антитела.

Групповые антигены крови человека называют **агглютиногенами**, так как они обычно выявляются реакцией агглютинации. Агглютиногены являются составной частью клеточных структур форменных элементов крови (гликопротеины клеточной мембраны), но некоторые из них могут находиться в водорастворимой форме в плазме крови, слюне, желудочном соке, моче, тканевой и других жидкостях организма. Антигены, аналогичные агглютиногенам крови, имеются в клетках других тканей. Наиболее богаты групповыми антигенами и антителами ткани и жидкости генеративных органов, где они обезвреживают антитела, препятствующие оплодотворению и развитию плода. Четвертое место по содержанию групповых антигенов и антител занимает кровь – эритроциты и плазма. Все инородное, что не нейтрализовалось в пищеварительной системе, инактивируется кровью (С. И. Донсков, 2001).

Агглютиногены обладают следующими свойствами:

1) **иммуногенностью**, т. е. способностью вызывать образование иммунных антител при поступлении антигена в организм, не имеющего его;

2) **специфичностью (серологической активностью)**, т. е. способностью вступить с соответствующим антителом в иммунологическую реакцию, такую, как агглютинация, преципитация и флокуляция.

Разные антигены обладают этими свойствами в разной мере, и у кого-то более выражено одно из них, у кого-то – другое. Антигены могут быть полноценными, если они обладают обоими указанными свойствами, и неполноценными (гаптены), если они обладают одним из этих свойств.

Все групповые антигены являются наследственными, врожденными и не меняются в течение жизни. В большинстве групповых систем антигены полностью развиваются к моменту рождения, и активность их сохраняется на таком же уровне, как и перед рождением. Исключением являются антигены системы **Левис, Р**, которые слабо выражены при рождении, и антиген системы **Ай**, который почти совсем не развит у новорожденных. Напротив, антиген **Rh⁰(D)** к концу эмбрионального периода имеет активность выше, чем у взрослого человека.

Практическое значение имеют те агглютиногены крови, которые расположены на поверхности форменных элементов, ибо они являются причиной изоиммунизации (изо-сенсбилизации) и с этими антигенами соединяются антитела при гемотрансфузиях, вызывая агглютинацию и гемолиз. Такое расположение имеют агглютиногены систем **ABO**, **Rh-Hr** и **Kell**, что и явилось основной причиной подбора крови для переливания именно по этим агглютиногенным системам.

Международное общество переливания крови в 1980 году систематизировало антигены эритроцитов и разделило их на три категории: систему, коллекцию и серию (*Н. В. Минеева, 2004*).

Выделены:

- 1) **системы группы крови;**
- 2) **коллекции группы крови;**
- 3) **редко встречающиеся антигены (700-е серии);**
- 4) **часто встречающиеся антигены (901-е серии).**

К **системам группы крови** относятся: система **ABO**,

Келл, Левис, Даффи, резус-система и другие. Коллекция содержит антигены, которые не отвечают критериям для формирования системы группы крови. Известно 5 коллекций, содержащих 11 антигенов. Эритроцитарные антигены, которые не принадлежат к системам или коллекциям группы крови, сортируются на две **серии**: если они редки (частота менее 1%), они находятся в 700-й серии, если они являются общими (частота выше 90%), они помещаются в 901 серии (С. Наулз, Ф. Реган, 2009).

Закономерности наследования позволяют объединить известные группы крови в 25 генетически дискретных систем (Н. И. Оловникова, Т. Л. Николаева, 2001). Буквы алфавита используют для обозначения антигенов системы АВО и резус (С, Д, Е). Новые антигены назывались по имени первого обладателя антител к неизвестному ранее антигену: **Левис** (Le^a , Le^b , Le^c , Le^d), **Сцианна** ($Sc1$, $Sc2$, $Sc3$), **Даффи** (Fy^a , Fy^b), **Домброк** (D_o), **Колтон** (Co^a , Co^b , Co^c), **Гербих** (Ge), **Кроммер** ($Crom$), **Кнопс** (Kn), **Диего** (Di^a , Di^b), **Келл** (K , k , Kp^a , Kp^b , Js^a , Js^b) и другие. Короткий символ – первые буквы полного названия: **Rh**, **Le** (**Lewis**), **Lu** (**Lutheran**) и другие (К. Landsteiner, А. S. Wiener, 1940). Для обозначения системы **Kidd** взяты инициалы ребенка **Ik** (John Kidd), родившегося с гемолитической анемией к неизвестному антигену Kidd на его эритроцитах. Ряд систем и антигенов именованы географическими названиями тех мест, где впервые были обнаружены: **Индиан** (**In**), **Бомбей**. Антиген S системы **MNS** – от **Sidney** (К. Landsteiner, P. Levine, 1927). Современная номенклатура антигенов включает исторические названия и цифровые обозначения для автоматизированного считывания. Почти все известные антигены из диаллельных превратились в полиаллельные, насчитывающие десятки антигенов. Были обнаружены слабые и редко встречающиеся антигены, относящиеся особенно к системе АВО и Rh: A_2 , A_3 , A_x , A_u , A_m , Acl ,

A_{end}, B₃, B_x, B_m, D_u, C_u, C_x, E_u и другие (Е. И. Дерюгина, 1990; О. Prokop, G. Uhlenbruck, 1963).

Антигены многих эритроцитарных систем (ABO, Rh, P, Levis) экспрессированы не только на мембране эритроцитов, но и на мембранах клеток практически всех тканей организма человека, а также определяются в биологических жидкостях, что используется в судебно-медицинской практике для идентификации личности (М. А. Бронникова, А. С. Гаркави, 1963; А. К. Туманов, 1975; В. В. Томилин с соавт., 1989; Л. О. Барсегианц, 1999).

Наиболее иммуногенными являются групповые антигены А, В: А > В > D > К > С > Е > Fy^a > Le^a > С > s > JK^a > L^u. По действию протеаз все изоантигены эритроцитов можно было условно разделить на 2 группы: энзимчувствительные и энзимнечувствительные. К 1-й группе были отнесены такие антигены, как Fy^a, К, Ik^a, М, N, S, s, Yt^a (Yt Cartwright), которые частично или полностью разрушались протеазами вследствие ферментативного отщепления сиалогликопротеиновых структур, участвующих в формировании иммунологической специфичности указанных антигенов (Е. А. Зотилов, Р. М. Уринсон, 1965; О. Prokop, G. Uhlenbruck, 1963; М. Ebert et al., 1971; Sagisaka et al., 1972; N. C. Hughest-Jones, 1975). Ко 2-й группе относятся такие антигены, как А, В, Н, Le^a, Le^b, Р (Р. С. Сахаров, 1988). По своей химической природе антигенные детерминанты указанных антигенов оказались сформированными сложными по составу олигосахаридами, отличающимися у разных антигенов отдельными моносахаридами. Химическая разница между антигенами А и В состоит в том, что концевой детерминантой антигена А, определяющей его иммунологическую специфичность, является N-ацетил-D-галактозамин, а антигена В – D-галактоза (В. Бойд, 1963; W. Watkins, W. Morgan, 1955). Именно характером антигенных детерминант этих антигенов и объясняется их устойчивость

как к действию протеаз, так и к различным внешним физическим и химическим воздействиям (П. Н. Косяков, 1974; А. К. Туманов, 1975). Гены полисахаридных антигенов АВО, Н, Р, J_i, Льюис кодируют специфические гликозилтрансферазы, переносчики моносахаридов на олигосахаридную цепь предшественника. Они обладают абсолютной специфичностью. Трансферазы, участвующие в формировании антигенов АВН, называют в соответствии с наименованием синтезируемого антигена: N-ацетилгалактозаминтрансфераза – это А-трансфераза, галактозилтрансфераза – В-трансфераза. К терминальной галактозе цепи-предшественника присоединяется фукоза с образованием антигена Н. Антиген Н, в свою очередь, является предшественником для формирования антигенов А или В. Так, если к терминальной галактозе антигена Н присоединена галактоза, то образующаяся структура – В-антиген (группа крови В). Если вместо галактозы присоединен N-ацетилгалактозамин, то это А-антиген (группа крови А). В том случае, когда организм не синтезирует ни А-трансфераз, ни В-трансфераз, цепь Н-антигена остается нетрансформированной, что соответствует группе крови О. Функционирование сразу обоих ферментов формирует АВ-фенотип (Н. Clausen, S. Nakomori, 1989).

Гликозилтрансферазы, участвующие в синтезе антигенов групп крови АВО, кодируются аллельными генами А, В и О, расположенными в локусе q34 на хромосоме 9 фенотип (F. Yamamoto, S. Nakomori, 1990; F. Yamamoto et al., 1990).

Системы Н и Левис. Антигены системы Левис не являются строго эритроцитарными, поскольку секретируются эпителиальными клетками и абсорбируются эритроцитами из плазмы. Фенотип эритроцитов по системе Левис определяется активностью двух пар генетически независимых генов: **Le/le** и **Se/se**. Гены Le и Se кодируют фукозилтрансферазы; символами le и se обозначают отсутствие ферментов.

Семейство генов фуколизтрансфераз находится на хромосоме 19, к этому семейству относится и ген H (*R. Mollicone et al., 1994*).

Ген Se экспрессируется в эпителии, субстратом для фукозилтрансферазы Se является тип 1 цепи, на котором она формирует антиген H типа 1. Именно этот тип антигена H секретируется в слюну, плазму и тканевые жидкости, и поэтому носителей гена Se называют секреторами, т. е. выделителями. Лица с генотипом se/se – невыделители.

Система P. Антигенная система P является продуктом взаимодействия по крайней мере двух гликозилтрансфераз, гены которых находятся на хромосоме 22 (*G. L. Daniels, 1995*). Фенотип P определяется комбинацией 3 антигенов **P¹**, **p** и **P^k**. Эритроцитарный антиген P¹ – это гликолипид. Около 80% европеоидов и более 90% негроидов экспрессируют антиген P¹. Предшественником другого антигена P является гликофинголипид, а антиген P^k образуется в результате присоединения галактозы к галактозилцерамиду. Ни P, ни P^k не являются субстратами для синтеза антигена P¹.

Многие олигосахаридные структуры клеток человека, как выясняется, являются рецепторами для разнообразных инфицирующих агентов. Так, **антиген P** служит рецептором для **парвовируса B19** (*K. E. Brawn, N. S. Young, 1995*). **Антиген Le^b** на клетках слизистой желудка является рецептором для бактерии **Helicobacter pylory**, вызывающей гастрит и язву (*T. Boren et al., 1993*). Было отмечено, что частота этих заболеваний среди лиц группы O(1) Le^b достоверно выше в сравнении с другими группами. Объясняется это тем, что у людей групп A, B и AB антиген Le^b экранирован A и B-антигенами и поэтому не может служить эпителиальным рецептором *Helicobacter pylory*. **Антигены Левис** могут служить рецепторами для множества других патогенных микроорганизмов, включая **Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis,**

Hemoplylus infboze, Neisseria qonorrhoea, Candida albicans (S. D. Essery et al., 1994). Злокачественная трансформация этих тканей часто сопряжена с нарушением процесса гликозилирования, что приводит к утрате нормальных и формированию опухоли ассоциированных антигенов. Так, при раке желудка иногда наблюдается ослабление экспрессии или исчезновение антигенов А и В (H. Masamune et al., 1958, 1960; K. Oh-Uti, 1949). Была обнаружена корреляция исчезновения антигенов А и В со степенью злокачественности и метастазирования опухолей кишечника, легких, шейки матки, карциномы мочевого пузыря (I. Davidsohn, R. Stejskal, 1972; J. S. Lee et al., 1991; H. Matsumoto et al., 1993) и при раке гортани (E. Dablsteen, J. J. Pindborg, 1973; E. Dablsteen et al., 1983).

Антигены АВН, Левис, Р, iJ – это полисахариды, закоренные в мембране эритроцитов гликофинголипидами, в том числе полигликозилцерамидами, трансмембранными гликолипидами прелосы 3, гликофораинами.

Система резус. Система резус является наиболее полиморфной и сложной системой, включающей, помимо основных антигенов **D, С, с, Е и е**, еще около 40 редких вариантов (N. D. Avent, M. E. Reid, 2000).

Белки Rh, несущие антигены системы резус, способны экспрессироваться на мембране эритроцита только в присутствии вспомогательного гликопротеина Rh50 (C. H. Huang, 1997). Белок Rh, формирующий антиген D, называется RhD-белком; молекула, несущая сразу пару антигенов С (или с) и Е (или е), называется RhCcEe-белком. В зависимости от сочетания антигенов существует несколько вариантов RhCcEe-белков – CE, Ce или ce. Все белки Rh высокогомологичны. Они имеют сходную конформацию в мембране эритроцита: молекула 12 раз пронизывает мембрану, образуя на поверхности небольшие петли длиной в несколько аминокислот. Число молекул на клетку составляет 10-30 ты-

сяч. Генный локус Rh, находящийся на хромосоме 1, включает два гена – RHD и RHCCe (N. D. Avent, M. E. Reid, 2000; W. A. Flegel, F. Z. Wagner, 2000).

Важную роль в экспрессировании на эритроцитарной мембране группоспецифических детерминант играют интегральные белки мембран гликофорины. Они представлены четырьмя гликопротеинами со сходной структурой, которые содержат внутриклеточный, трансмембранный домены и гликозилированный внеклеточный домен, ориентированный наружу. Гликофорины А и В несут антигены MN и Ss, полисахаридный домен изобелков С и D – антигены системы **Гербиx**.

Гликофорины А и В – самые многочисленные белки эритроцитарной мембраны; суммарное число их копий на клетку составляет около 106. Богатые полисахаридами внеклеточные домены гликофоринов придают поверхности отрицательный заряд, который очевидно предотвращает прилипание эритроцитов друг к другу и к другим клеткам. Аллели М и N на гликофоре А различаются по двум аминокислотам в позициях 1 и 5. Гликофорины А и В высокоомологичны (G. L. Daniels, 1995).

Гликофорины С и D, несущие антигены системы Гербиx, считаются с одного гена и образуются в результате трансляции общей матричной РНК за счет использования различных сайтов инициации. Гликофорин D идентичен гликофоре С, но короче его на 21 аминокислоту. Гликофорины С и D – одни из немногих эритроцитарных антигенов с четко установленной функцией: их внутриклеточные домены связываются со скелетными клеточными белками – актином, спектрином и белком 4.1, скрепляя таким образом плазматическую мембрану и матрикс клетки. При дефиците гликофоринов С и D изменяются механические свойства мембраны и эритроциты

приобретают аномальную форму (M. J. Telen, 1996; G. L. Daniels, 1999).

Другим гликопротеином, который является одним из самых многочисленных интегральных белков, является белок полосы 3. Число его копий составляет 106 в одном эритроците. Структурные особенности этого белка обеспечивают стабильность мембраны за счет взаимосвязи с цитоскелетом эритроцита. Он образован тремя доменами: двумя цитоплазматическими и одним трансмембранным гидрофобным, пептидная цепь которого 14 раз пересекает мембрану и образует 7 петель (J. Poole, 2000). К четвертой петле присоединен полисахарид, несущий антигены H, A, B и I. В мембране молекулы полосы 3 находятся группа крови **Диего и антигены Wr**, описанные сравнительно недавно (M. R. Wren, P. D. Issitt, 1988). Аллельные варианты антигена Диего – **Di^a** и **Di^b** – отличаются одной аминокислотой. Этот гликопротеин осуществляет также перенос аниона HCO_3 внутрь клетки в обмен на анион Cl , аккумулируя, таким образом, углекислоту в эритроцитах, что существенно увеличивает ее количество, доставляемое кровью в легкие. Кроме того, очевидно, что белок полосы 3 выполняет функцию маркировки старых эритроцитов. Маркерами старения служат продукты катаболизма этого гликопротеина, с которыми аутоантитела образуют комплексы и стимулируют клиренс старых эритроцитов (M. M. Kay, 1993).

На эритроцитарной мембране экспонированы антигены гликопротеинов, обеспечивающих выживание эритроцитов в жестких условиях. Гликопротеин AQP-1, тетрамер, несущий антигены **системы Колтон**, способен активно переносить воду внутрь эритроцитов в гипертонической среде, например, в почках (B. L. Smith et al., 1994). Аналогично этому гликопротеин с антигеном Кидд является транспортером мочевины, активно перекачивает ее внутрь

клетки и наружу, что способствует сохранению постоянства его объема: предотвращает сморщивание, когда он проходит через высокие концентрации мочевины в сосудах почек и разбухание, когда покидает ее (B. Olives et al., 1995). Так же как система Колтон, система Кидд представлена тремя детерминантами: парой аллельных антигенов Jka и Jkb и антигеном Jk3, встречающимся на эритроцитах всех людей.

На мембране эритроцитов предрентирован антиген Даффи гликопротеин, выполняющий рецепторную функцию. Это – универсальный рецептор ростовых факторов, связывающий множество цитокинов и интерлейкинов, относящийся к суперсемейству, функционирующему в системе G-белков. Есть предположения, что этот антиген сорбирует, удаляя из плазмы неостребованные цитокины (W. C. Durbonne et al., 1991). Он является рецептором возбудителя малярии *Plasmodium vivax*. Группоспецифические антигены **Лютеран (Lu)**, **Ландштейнер-Винер (LW)** и **ОК** относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. Для них характерен внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный фрагменты, состоящие из повторяющихся доменов, гомологичных доменам варибельной или константной области иммуноглобулинов. Гликопротеины эритроцитов несут антигены, обеспечивающие им взаимодействие с гиалуроновой кислотой внеклеточного матрикса. Прикрепление СД 44, несущего антиген Индиан, к гликозаминогликанам способствует формированию эритроцитных колоний в костном мозге. Защиту эритроцитов от повреждения собственным комплементом осуществляют антигены системы **Кроммер и Кнопс**, прерывая ассоциацию С4в и С3в, С3в и С3d и предотвращая комплементзависимый лизис эритроцитов.

Изучение микротопографии антигенных детерминант эритроцитов выявило, что они выступают над поверхностью эритроцитарной мембраны, образуя три уровня, так

называемые «антигенные этажи» (J. Vitala, J. Jarnefelt, 1985). АВН детерминанты – наиболее выступающие. Второй этаж образуют пять димеров гликофорина А с олигосахаридными цепями, на самой поверхности мембраны сосредоточено около ста производных церамиды с ориентированными во внеклеточное пространство углеводными компонентами. Третий антигенный этаж также укомплектован Rh-протеинами. Эти гидрофобные белки, лишённые углеводного компонента, многократно пересекают мембрану, стабилизируя ее структуру. Участки, экспонирующиеся на поверхности мембраны, служат антигенными детерминантами, а цитоплазматические фрагменты обеспечивают взаимодействие с белками цитоплазмы (Е. В. Белкина, 1994; F. Ruypers et al., 1984; C. Blay et al., 1988; B. Cherif-Zahar et al., 1990; P. Agree, J. P. Cartron, 1991; P. Lutz, W. H. Dzik, 1992). По мнению J. Viitala и J. Jarnefelt (1985), углеводные цепи гликопротеинов и гликолипидов, обладающие иммуногенностью, служат защитным «шерстяным» покровом, препятствующим износу эритроцитов при трении о стенки капилляров. Гликановый компонент самого низкого этажа является тем молекулярным ситом, которое задерживает различные клеточные, молекулярные антигены, препятствуя их проникновению внутрь эритроцита, исключая вероятность развития гемолиза. Полифункциональность антигенов крови реализуется в каркасообразующей, метаболической роли (Rh, P, Kidd, Colton, Gerbich). Специфическое связывание антигенами Fy^a , Fy^b , M, N, Le^a , Le^b возбудителей тяжелых заболеваний позволяет рассматривать их как один из элементов иммунной системы человека.

1.3. Антигенная и функциональная характеристика тромбоцитов

Тромбоциты – функционально специализированные клетки, структура и метаболизм которых направлены на выполнение их главной функции – первичного гемостаза. Они также относятся к безъядерным клеткам крови, изучаются уже около ста двадцати лет. Известно, что они проходят путь формирования от коммитированных, морфологически неидентифицированных КОЕ-мегакариоцитов, клеток предшественников, образуя мегакариобласт, далее – промегакариоцит, мегакариоцит до получения популяции неоднородных безъядерных клеток – тромбоцитов: зрелых (87%), юных (3,2%), старых (4,5%), форм раздражения (2,5%) (С. А. Луговская, М. Е. Почтарь, 2006; В. Т. Морозова, Н. А. Авдеева, 2006). Окончательная фрагментация цитоплазмы мегакариоцита на индивидуальные тромбоциты имеет сходство с апоптозом (S. De Botten et al., 2003). Ряд исследований показали существование промежуточной формы тромбоцитов – протромбоцитов (Л. И. Бурячковская, 2007; S. R. Patel et al., 2005; J. E. Italiano et al., 1999, 2007; T. Junt et al., 2007). В них содержание мРНК и рРНК существенно выше, чем в других формах. Ретикулярные тромбоциты больше по объему, чем зрелые формы (Л. И. Бурячковская, 2007; К. А. Ault, 1993; D. H. Hickerson, A. P. Vode, 2002; I. C. Macaulay et al., 2005). Функция РНК, синтез белков с возрастом клеток уменьшается. Средняя продолжительность жизни долгоживущей иРНК равна 2,9 дня (P. Harrison, A. H. Goodall, 2008). Ретикулярные тромбоциты в структурном и функциональном отношении неидентичны зрелым формам и в крови находятся около суток. Внутри них больше сиаловых кислот, гликогена, адениловых нуклеотидов, выше цитохром-с-редуктазная активность.

Они более функционально активны при агрегации и секреции (Л. И. Бурячковская, 2007; С. В. Thompson et al., 1982, 1983, 1984). Установлено, что у человека один мегакариоцит служит источником 2000-5000 тромбоцитов, т. о., эти клетки пополняют ежедневно фонд тромбоцитов 10^{11} клетками, выполняя функцию репопуляции тромбоцитов (R. Varda, 2006). Процесс дифференцировки мегакариоцитарных элементов занимает 25 часов, столько же созревания, весь жизненный цикл – от 9 до 11, в среднем – около 10 суток. Доминантным цитокином, регулирующим пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов является тромбопоэтин (K. Knushansky, 1998). Кроме того, этот процесс регулируется другими цитокинами и гормонами, а также гемопоэтическими линейными транскрипционными факторами: ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11; GATA-1 (K. A. Shiadasons et al., 1997), Tal-1 (H. K. Mikkola et al., 2003), p45-NF-F2 (J. Levin et al., 1999), RUX1 (M. Ichikawa et al., 2004), Ets – семейство транскрипционных факторов (A. Hert et al., 2000).

Размер тромбоцита определяется уровнем зрелости мегакариоцита, пропорционален степени его плоидности и колеблется от 1,5 мкм в диаметре у микроформ до 6-10 мкм у мегалоформ (J. D. Bessman, 1984). В кровотоке в неактивном состоянии они имеют диспоидную форму, объем ее – 3-10 мкм², в среднем – 7,5 мкм², диаметром 2,8-3,4 мкм², толщиной 0,8-1,2 мкм. При активации тромбоциты приобретают сферичность, звездчатую форму, псевдоподии. В кровяном русле тромбоциты могут находиться пристеночно, а также в токе крови.

Тромбоциты содержат:

- антигены **ABO**, **резус**, **P**, **Le** и **I** одинаковые с эритроцитарными;
- **HLA** антигены, принадлежащие к 1 классу (на каждом тромбоците содержится приблизительно $80\ 000 \pm 20\ 000$ молекул HLA);

- свои собственные уникальные антигены **НРА (Human Platelet Antigens)**, в основном участвующие в клоттинговых реакциях.

Система антигенов НРА содержит 26 антигенов. Наиболее полно изучены органоспецифические аллоантигены, принадлежащие к 5 локусам (НРА-1- НРА-5), каждый из которых объединяет аллельные гены – *Zw* или *PI^A*, *Ko* или *Sib*, *Vak*, *Yuk* или *Pen* и *Br*.

Часто встречающийся аллельный антиген обозначен символом «a», редко встречающийся – символом «b».

Антигены НРА-1a встречаются у 97,9% лиц белой расы, НРА-1b – у 28,8%. НРА-2a встречаются более 99,9%, НРА-2b – 13,2% и т. д.

Чужеродный (аллогенный) антиген может попасть в организм реципиента при переливании компонентов донорской крови, в том числе тромбоцитов; трансплацентарно при беременности; при аллотрансплантации костного мозга.

Посттрансфузионная сенсibilизация реципиентов происходит не только после трансфузии тромбоцитов, но и при переливаниях эритроцитарной массы недостаточно очищенной от примесей тромбоцитов и лейкоцитов.

Повторные же трансфузии тромбоцитов, если они проводятся без соответствующего подбора совместимого донора, способствуют активному антитромбоцитарному антителогенезу, из-за которого вновь перелитые тромбоциты лизируются, и трансфузионная терапия оказывается неэффективной. Кроме того, не восприятие перелитых тромбоцитов, их лизис влечёт за собой развитие определенных патологических состояний у реципиента, получивших название посттрансфузионных реакций и осложнений негемолитического типа (температура, озноб, состояние рефрактерности к перелитым тромбоцитам).

Типичными клиническими симптомами являются кожные геморрагии, гематурия. Иногда наблюдаются сильные кровотечения из внутренних органов, кровоизлияние в мозг.

Выявление тромбоцитспецифических антител имеет не только теоретическое значение как доказательство иммуногенности тромбоцитарных антигенов системы НРА, но и практическую значимость, которая заключается в возможности профилактики сенсбилизации и посттрансфузионных осложнений за счёт подбора совместимых доноров по НРА-антигенам тромбоцитов, что повышает эффективность проводимой трансфузионной терапии.

Цитоплазматическая мембрана тромбоцитов, как и других полифункциональных клеток крови, имеет сложное строение. Наружная поверхность тромбоцита покрыта гликокаликсом, богатым гликопротеинами, которые могут являться мишенью антител, в случае предшествующих гемотрансфузий от другого человека (*В. В. Долгов, П. В. Свириной, 2005*). В пространствах многослойной мембраны расположены микротрубочки, формирующие цитоскелет тромбоцита. Цитоплазматическая мембрана тромбоцитов внедряется внутрь клетки с образованием многочисленных переплетенных канальцев, связанных с внеклеточным пространством. Эта система называется связанной с поверхностью канальцевой системой или открытой канальцевой системой. Это – система плотных трубочек, происходящая из эндоплазматической сети мегакариоцитов. Она значительно увеличивает активную тромбоцитарную поверхность, что важно при изменении формы тромбоцита во время активации. На концах гликопротеинов внешней мембраны тромбоцитов находятся сиаловые кислоты, несущие отрицательный заряд, способствующие электростатическому отталкиванию клеток друг от друга и от эндотелия сосудистой стенки. Непосредственно в пространстве расположены плотные микротрубочки, образующие особую плотную микротубулярную систему, не связанную с внеклеточным пространством. Эта система служит местом депонирования кальция и синтеза про-

стагландинов (*J. M. Gerrard et al.*, 1976). Кроме того, образуя концентрические субмембранные структуры, она составляет часть цитоскелета тромбоцитов (*J. G. White, G. H. Rao*, 1998). Помимо плотной мембранной тубулярной системы, цитоскелет тромбоцитов образуют нити актина, спектрина и других протеинов, связанные с мембраной и пронизывающие тромбоцит во всех направлениях и поддерживающие дискоидную форму тромбоцитов. Установлено, что большая часть актина находится в растворенном состоянии, а не собрана в нитевидные структуры. Актин, миозин, спектрин цитоскелета тромбоцитов обеспечивают направленное передвижение органелл, белков, в том числе внутриклеточных сигнальных молекул. При активации тромбоцитов актин, миозин собираются в микрофибриллы, сокращаются, и клетка резко меняет форму, образует псевдоподии (*C. A. Васильев с соавт.*, 2010). Результаты исследований, полученные на протяжении более 20 лет, показывают, что тромбоциты содержат остаточный пул иРНК, который транслируется в белки (*P. Harrison, A. H. Goodall*, 2008). Наружная и внутренняя поверхности мембраны имеют различный фосфолипидный состав (*В. В. Долгов, П. В. Свириш*, 2005). Он динамичен и способен перестраиваться в зависимости от функционального состояния тромбоцита. В неактивном состоянии на поверхности и на внутренней стороне мембраны структурированы нейтральные фосфолипиды, не обладающие прокоагулянтной активностью: фосфатидилхолин и сфингомиелин. Несущие заряд и обладающие прокоагулянтными свойствами фосфатидилсерин, фосфатидилэтанолламин и фосфотидилинозитол локализованы преимущественно на внутриклеточной поверхности не активированных клеток. В процессе активации фосфатидилсерин, этаноламин, инозитол равномерно распределяются между обеими поверхностями цитоплазматической мембраны. За счет этого на наружной

стороне образуется высокополярная прокоагулянтная поверхность, необходимая для фиксации, активации и взаимодействия плазменных белков гемостаза, что также способствует протеканию гемостатических реакций, повышению вязкости мембраны за счет перегруппировки фосфолипидного состава. Отрицательно заряженные фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и нейтральный фосфатидилэтаноламин называют фактором 3 тромбоцитов (ф3, PF3) или тромбоцитарным тромбопластином. Белки цитоскелета обеспечивают структурную роль в поддержании стабильности и динамичности формы клеток при смене покоя и активации тромбоцитов, фиксируют цитоплазматический фрагмент мембранных гликопротеинов. Они играют регуляторную роль, участвуя в передаче вне- и внутриклеточных сигналов.

Тромбоциты содержат большое количество митохондрий, каждая из которых имеет несколько копий собственного 16-кб генома, который может быть транскрибирован (I. C. Macaulay et al., 2005). В цитоплазме тромбоцитов также расположены пероксисомы, содержащие каталазу, включения гликогена и три вида гранул, содержащих различные вещества: α -гранулы, электронно-плотные тельца – σ -гранулы и лизосомы – γ -гранулы (В. В. Долгов, П. В. Свиринов, 2005).

α -гранулы содержат до 30 различных белков, большинство из которых синтезированы еще в мегакариоцитах: β -тромбоглобулин, фактор 4 тромбоцитов, фактор V, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин, фибронектин, витронектин, α_2 -макроглобулин, Р-селектин, фактор роста тромбоцитов, ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1, α_2 -антиплазмин, α_1 -антитрипсин, протеин S, хемотаксический фактор, высокомолекулярный кининоген и другие (P. Harrison, E. M. Cramer, 1993).

Относительно некоторых биологически активных веществ α -гранул тромбоцитов можно отметить следующее.

Антигепариновый фактор тромбоцитов (фактор 4 тромбоцитов, Ф.4, PF4) играет важную роль. Поступая в плазму под влиянием стимуляторов агрегации, он способствует повышению прокоагулянтного потенциала за счет связывания гепарина и препятствия взаимодействию его с антитромбином. Кроме того, он вызывает хемотаксис лейкоцитов, активирует фибробласты, подавляет активность коллагеназы, обладает проагрегантной функцией. В силу этих свойств при врожденной недостаточности α -гранул – «синдром серых тромбоцитов», характерна склонность к развитию фиброза.

Другой белок α -гранул тромбоцитов фибриноген наследуется ими из мегакариоцитов, которые захватывают фибриноген из плазмы крови. Его количество равно примерно 3% плазменного содержания. Роль тромбоцитарного фибриногена в агрегации тромбоцитов значима и сопоставима с плазменным фибриногеном.

Фактор V α -гранул тромбоцитов – коагуляционный белок, синтезируемый в мегакариоцитах. Иммунологически фактор V тромбоцитов схож с фактором V плазмы, формирующим с фактором X протромбиназный комплекс. На долю фактора V тромбоцитов приходится 18-25% этого белка крови. Практически равномерно между тромбоцитами и плазмой распределен фермент трансглутаминаза, XIII фактор гемостаза. Трансглутаминаза широко представлена в тканях, т. к. обеспечивает прочность соединительной ткани и стабилизирует фибриновый сгусток.

Происхождение белков α -гранул различно: тромбоцитарный фактор 4 и фактор Виллебранда синтезируются эндогенно, фибриноген поступает в клетки за счет рецепторопосредованного механизма, альбумин, JgG – за счет жидкофазного пиноцитоза, отражая концентрацию этих белков в цитоплазме (*J. N. George, 1990; P. Handagama et al., 1992*).

Участие белков α -гранул в физиологических и патологических процессах многостороннее: они обладают митогенным эффектом, участвуют в модулировании агрегации тромбоцитов, в плазменном гемостазе, оказывают адгезивное, вазоактивное, иммунное и другие действия (В. В. Долгов, П. В. Свиринов, 2005).

В α -гранулах сосредоточены низкомолекулярные вещества – нуклеотиды, биогенные амины, кальций, магний, в частности, АТФ, АДФ, АМФ, цАМФ, ГДФ, серотонин, адреналин, дофамин, гистамин. Они участвуют в сосудистых реакциях, агрегации тромбоцитов. Высвобождающиеся АТФ и АДФ быстро метаболизируются в плазме до АМФ и аденозина: последние оказывают прямое коронарорасширяющее действие. АДФ обеспечивает первичный гемостаз, стимулируя агрегацию тромбоцитов (В. В. Долгов, П. В. Свиринов, 2005). Некоторые из этих малых молекул поступают из самого тромбоцита: серотонин, стимулирующий тромбоциты через 5-ИТ-подтип серотониновых рецепторов (D. Julius et al., 1990); тромбоксан А₂, продукт циклооксигеназо-катализируемого синтеза, связывающийся со специфическим тромбоксановым рецептором (M. Hirata et al., 1991), и АДФ, связывающийся в основном с двумя рецепторами – P2Y₁ и P2Y₁₂ (J. Jin et al., 2002). Другие агонисты трансмембранных рецепторов – это гормоны, высвобождаемые из других тканей, включая эpineфрин, связывающийся с тромбоцитарными α 2-адренергическими рецепторами (J. W. Regan et al., 1986), и вазопрессин. Наконец, тромбин уникально активирует трансмембранные рецепторы путем своего расщепления, дающего новый N-концевой пептид для связывания с более крупной C-концевой долей рецептора (S. R. Coughlin, 2000; T. K. Vu et al., 1991). Большинство этих агонистов в основном активируют гликопротеины IIb и IIIa, но тромбин может непосредственно вызывать тромбоцитарную секрецию. Сле-

дует также учитывать рецепторы ингибиторных агонистов, таких как простаглицлин (PGI₂), простаглицлин E₂ и простаглицлин D₂. Имеется по меньшей мере 4 семейства рецепторов с множеством изоформ (R. A. Colerman et al., 1994). Все они – трансмембранные рецепторы, и большинство из них действует путем стимуляции аденилатциклазы через сопряжение с протеинами G. Поскольку PGI₂ является главным ингибитором, происходящим из активированных эндотелиальных клеток, а простаглицлин D₂ синтезируется в тромбоцитах, все эти рецепторы действуют как модуляторы активности тромбоцитов.

В лизосомах (γ-гранулы) находятся гидролитические ферменты – пероксидаза, глюкозидаза, галактозидаза, кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза. Лизосомы секретируют хранящиеся в них содержимое только при необратимой активации. Биологический материал, хранящийся в гранулах, может секретироваться в плазму крови частично при обратимой активации и взаимодействии с капиллярной сетью органов и тканей и полностью при необратимой активации. Секретируемые лизосомальные ферменты расщепляют компоненты кровяного сгустка и сосудистого матрикса в процессе заживления ран. После секреции гранулярные мембраны деградируют, не восстанавливаются. Тромбоциты теряют функциональную способность и элиминируются в селезенку.

Системы жизнеобеспечения тромбоцитов гарантируют выполнение ими специфических функций. Важным звеном межклеточного, межмолекулярного взаимодействия, лежащим, в первую очередь, в создании условий для гемостаза, являются рецепторы тромбоцитов. Они выполняют функцию посредника, специфически связывающего белки, небелковые вещества, тромбоциты друг с другом. Их множество, они разнообразны структурно и селективно связывают биомолекулы, делая возможным их транспорт, и передают информацию, вызванную определенным

взаимодействием внутрь клетки, в компартментах и органеллах которой находятся высоко- и низкомолекулярные соединения с различным потенциалом биологического действия. Их эндоцитоз обеспечивает выполнение функции активированным тромбоцитам.

На поверхности тромбоцита расположены различные рецепторы, включая множество интегринов ($\alpha\text{IIb}\beta 3$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha \nu\beta 3$); рецепторы, содержащие большое количество лейцина; рецепторы тромбина – комплекс GPIIb-IX-V, CD42a, рецепторы Виллебранда (GPIIb-IX-V, CD42b), Toll-like-рецепторы; семь трансмембранных рецепторов, имеющих в своем составе G-белок – тромбоциновые рецепторы PAR-1 и PAR-4, АДФ-рецепторы P2Y1 и P2Y12, TxA2-рецепторы TP α и TP β , белки, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов (GPIVI, Fc γ RIIA), лектиновый рецептор С-типа (P-селектин), тирозин-киназные рецепторы (рецептор к тромбопоэтину, Gas-6, эфрины и Eph-киназы) и ряд других рецепторов (рецепторы тромбоспондина – GPIV, CD36, витронектина – CD61/CD51, рецептор фактора некроза опухоли) (P. Harrison, E. M. Cramer, 1993; Z. M. Ruggeri, 2002). Часть аналогичных рецепторов присутствует на других клеточных линиях (например, P-селектин экспрессируется также на эндотелиальных клетках), ряд рецепторов специфичны только для тромбоцитов (например, GPIIb). Процесс активации включает рядом агонистов: тромбином, АДФ, рядом нерастворимых белков матрикса стенки сосудов, в частности, коллагеном, фактором Виллебранда. При этом происходит реорганизация мембраны, цитоскелета и цитоплазматических органелл тромбоцитов.

Значительная часть рецепторов на поверхности цитоплазматической мембраны представлена интегринами: $\alpha\text{IIb}\beta 3$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha \nu\beta 3$. Это семейство гликопротеинов, фиксированных в цитоплазматической мембране транс-

мембранным фрагментом, который связывает рецепторную внешнюю часть со структурами тромбоцита, расположенными во внутриклеточном пространстве (А. А. Ярилин, 1999). Интегрины характеризуются общностью полипептидных цепей, антигенных свойств и функций. Интегрины участвуют в процессах распознавания, адгезии, миграции клеток, репаративных, иммунных и других процессах. Различают интегриновые рецепторы к фибриногену, витронектину, фибронектину, коллагену и другим белкам. Корецепторами служат ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} . Интегрины соединяют внеклеточные лиганды с внутриклеточным цитоскелетом (R. O. Hynes, 2002).

Преобладающим рецептором из семейства интегринов является интегрин $\alpha IIb\beta 3$ – рецептор для фибриногена, комплекса гликопротеина-IIb/IIIa, CD41/CD61. На мембране тромбоцита в среднем локализовано до 80 000 копий. Взаимодействие рецептора с фибриногеном обеспечивает основной путь агрегации тромбоцитов друг с другом через фибриновые мостики. Установлено, что взаимодействие гликопротеина-IIb/IIIa с фактором Виллебранда необходимо для эффективной агрегации тромбоцитов в условиях интенсивного кровотока. Активированные тромбоциты способны связывать в присутствии катионов кальция через фибриногеновый рецептор до 40 000 молекул этого белка. Движение гликопротеина-IIb/IIIa между клеточной поверхностью и α -гранулами является возможным механизмом приобретения фибриногена для субклеточных структур гликопротеина-IIb/IIIa (J. N. George, 1990; P. Handagama et al., 1993). Неактивная конформация рецептора $\alpha IIb\beta 3$ (CD41/CD61) изменяется при активировании тромбоцита, при этом аффинность рецептора к фибриногену возрастает (D. H. Nicherson, A. P. Bode, 2002). Этот рецептор может обеспечивать связывание тромбоцитов с лейкоцитами через CD11 и CD18 на их поверхности (N. Li et al., 1997).

После образования лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов лейкоциты выделяют катепсин G и эластазу, которые вызывают протеолиз субъединицы GPIIb/IIIa и фактор Виллебранда удаляется из места связывания (D. Pidard et al., 1994).

Гликопротеиновый рецептор тромбоцитов GPIIb-IX-V (CD42) – это комплекс четырех генетических продуктов (J. A. Lopez et al., 1998). Он присутствует в большем количестве на поверхности мембраны покоящихся тромбоцитов, участвует в опосредованной фактором Виллебранда адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам. Этот рецептор – главный рецептор фактора Виллебранда. Кроме того, этот рецептор обладает высоким сродством и связывает тромбин. Это – основная рецепторная структура, ответственная за адгезию тромбоцитов на субэндотелии, как первичное событие гемостаза (B. Savage et al., 2002). Связывание фактора Виллебранда ткани служит механизмом агрегации тромбоцитов как непосредственно, так и через активацию гликопротеина-IIb/IIIa (A. Kasiret-Friede et al., 2004). После активации происходит его транслокация внутрь, экспрессия CD42 снижается (A. D. Michelson, 1996).

В образовании тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов также участвуют GPIV (CD36) и P-селектин (CD62 P) (N. Li et al., 1997; M. D. Linden et al., 2007; L. Marquardt et al., 2009; T. Gremmel et al., 2009; I. Tarnow et al., 2009; E. Gkaliagkousi et al., 2010). Гликопротеин IV (CD 36) является рецептором тромбоспондина. При активации количество этого рецептора возрастает (R. L. Silverstein et al., 1989). Известно, что тромбоциты по уровню экспрессии P-селектина достаточно неоднородны (D. H. Hickerson, A. P. Vode, 2002). Этот адгезивный белок хранится в α -гранулах и экспрессируется на цитоплазматической мембране при дегрануляции активированных тромбоцитов (A. D. Michelson, 1996, 2000).

Установлено, что увеличение моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов наблюдается при артериальной гипертен-

зии, в случае инфаркта миокарда, после проведения стентирования коронарных артерий, при остром ишемическом инсульте, при сахарном диабете 1 и 2-го типа. Кроме того, важную роль моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты играют в развитии воспаления сосудистой стенки при серповидноклеточной анемии (Т. Wun et al., 2002). Показано, что значительные изменения морфометрии показателей циркулирующих тромбоцитов (увеличение диаметра, периметра, площади) может негативно сказываться на микроциркуляции нефротрансплантата, вызывая нарушения капиллярного кровотока (И. В. Нестеренко, 2008).

Еще одним активационным маркером тромбоцитов может служить белок гликопротеин-53 (CD63) – лизосомальный мембранный гликопротеин, который присутствует только у активированных тромбоцитов (D. H. Hickerson, A. P. Vode, 2002).

Известно, что самым мощным физиологическим активатором тромбоцитов является тромбин. Факторы роста, провоспалительные цитокины, эндоксины, имеющиеся у онкологических больных в избытке, могут изменять барьерные функции эндотелия и приводить к эндотелиальной дисфункции.

Сложная структурная организация тромбоцитов – обилие биологически активных соединений с различным характером действия – обеспечивает выполнение ими следующих функций (С. А. Луговская с соавт., 2006):

1. **Ангиотрофическая функция** тромбоцитов способствует нормальной проницаемости и резистентности стенок микрососудов. Тромбоциты поддерживают или восстанавливают сосудистую стенку посредством процесса реэндотелизации у места повреждения. На ангиотрофическую функцию расходуется ежедневно около 15% циркулирующих в сосудах тромбоцитов. Дефицит тромбоцитов приводит к дистрофии эндотелия сосудов, он становится проницаем для

плазмы и эритроцитов. В клинике повышенная проницаемость (ломкость) капилляров сопровождается мелкими кровоизлияниями (петехиями). При выраженной тромбоцитопении развивается геморрагический синдром.

2. **Адгезивно-агрегационная функция** обусловлена способностью тромбоцитов прилипать (адгезия) к субэндотелиальным структурам поврежденной сосудистой стенки и образовывать сначала скопления (агрегация), а затем тромбоцитарную пробку. Формирование первичной тромбоцитарной пробки в зоне повреждения сосудов возникает вследствие процесса, который можно условно разделить на 3 стадии:

- адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам через рецепторы ГПb₃ и GPIIb/IIIa к коллагену эндотелия, а при высокой скорости кровотока и через фактор Виллебранда, фибронектин, витронектин, ламинин, тромбоспондин и другие адгезивные белки;

- активация этих тромбоцитов с выбросом медиаторов из гранул хранения;

- агрегация – последующая активация, рекрутирование и фиксация в зоне повреждения дополнительных тромбоцитов.

3. **Сорбционно-транспортная функция** тромбоцитов состоит в адсорбции ими на своей поверхности и доставке к месту кровотечения плазменных факторов свертывания, таких как фибриноген, ф. VIII и другие, а также биологически активных веществ, например, серотонина и антикоагулянтов, циркулирующих иммунных комплексов.

4. **Активация плазменного гемостаза** происходит за счет тромбоцитарных факторов, освобождающихся при дегрануляции тромбоцитов. Под влиянием стимуляторов тромбоциты подвергаются адгезии на субэндотелии сосудов, активируются, изменяют форму, образуют псевдоподии и объединяются в рыхлый агрегат. Он уплотняется, проис-

ходит дегрануляция и освобождение содержимого гранул. В процессе реакции под действием тромбина – индуктора агрегации – освобождаются АДФ, серотонин тромбоцитов, происходит синтез тромбоксана. Последний индуцирует вторичную необратимую агрегацию тромбоцитов. Высвобождающиеся внутриклеточно ионы Ca^{++} играют роль пускового механизма реакции сокращения контрактильных белков и участвуют в изменении формы тромбоцитов, активации реакции освобождения факторов и АТФ-азной активности тромбостенина. При разрушении тромбоцитов формируется ф.3, который осуществляет связь между образованием тромбоцитарного тромба и включением в процесс свертывания плазменных факторов.

5. Ретракция кровяного сгустка – функция тромбоцитов, обеспечивающая уплотнение сгустка и выделение из него избытка сыворотки, что способствует улучшению механических характеристик сгустка и снижению активности фибринолиза внутри него. Ретракция сгустка связана с контрактильными свойствами тромбоцитов. В активированных тромбоцитах за счет миозина происходит процесс постепенного «сжимания» цитоплазмы, что приводит к уплотнению всего сгустка крови. В процессе ретракции тромбоциты прилипают к нитям фибрина, одновременно в тромбоцитах освобождается тромбостенин, который вызывает сокращение нитей фибрина. В результате их взаимодействия образуется первичный тромб.

Тромбоциты способны вызвать локальную вазоконстрикцию, стимулировать репарацию тканей, участвуют в регулировании местной воспалительной реакции за счет высвобождения соответствующих медиаторов из пулов хранения. Главная функция тромбоцитов – первичная остановка кровотечения. При малых травмах они могут обеспечивать окончательный гемостаз.

1.4. Главный комплекс гистосовместимости. Полиморфизм системы HLA, ассоциированность с различными заболеваниями

МНС – (**major histocompatibility complex**) **главный комплекс гистосовместимости** – обеспечивает соматическую индивидуальность и иммунореактивность организма. Молекулы МНС играют решающую роль в событиях меж- и внутриклеточного уровня, лежащих в основе иммунного ответа на этапе распознавания чужеродного агента (афферентный этап) и ответа на антиген (эфферентный этап) (*F. M. Brodsky, L. E. Guagliardi, 1991; T. N. Hansen et al., 1993*).

Эта система особо значима при трансфузии крови, трансплантации тканей и органов, т. к. отвечает за распознавание своих и чужих клеток. Установлено, что HLA-система более широко экспрессирована в организме, чем АВ0 антигены (*T. A. Hori et al., 2010*). Она обеспечивает иммунные ответы на антигенные стимулы, координацию клеточного и гуморального иммунитета. Следует отметить роль HLA-системы в качестве поверхностных клеточных маркеров, распознаваемых цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами в комплексе с антигеном. Молекулы, кодируемые частью области генов МНС (комплексом Tla), вовлечены в процессы дифференцировки, особенно у эмбриона, а возможно, и в плаценте. МНС принимает участие в самых разных неиммунологических процессах, многие из которых опосредованы гормонами. Молекулы МНС класса I могут входить в состав гормональных рецепторов, связывая инсулин, глюкагон, эпидермальный фактор роста и гамма-эндорфин.

МНС представлен семейством генов, расположенных в сегменте p 21.3 короткого плеча шестой хромосомы. Эта область генома наследуется целым комплексом в качестве гаплотипа (*Y. Zou, P. Stastny, 2009; C. Naugler, R. Liwski, 2009*;

O. Thaunat et al., 2009; R. Juliwulandari et al., 2009; J. Kwock et al., 2010; B. D. Tait, 2011).

HLA-система – одна из наиболее полиморфных систем человека. Каждый из локусов гаплотипа представлен множественными аллелями. Гены первого класса HLA-A, -B и -C кодируют синтез соответствующего белкового продукта молекул гликопротеинов, структурированных в клеточной мембране, антигенов A, B, C. Они образуют первый класс антигенов. Они способны узнавать, связывать и транспортировать из внутриклеточного пространства, пораженного вирусом, чужеродные пептиды возбудителя на клеточную поверхность для презентации. Это необходимый этап эфферентного иммунного ответа, в результате которого проникающий антиген приобретает иммуностимулирующие свойства.

Комплекс HLA I типа с антигеном распознается рецептором CD8 положительных Т-клеток, происходит связывание с инфицированной клеткой (*J. M. Moulds et al., 1989*). Это служит стимулом для активации цитотоксичности Т-лимфоцита, разрушения им пораженной клетки, развития последующей воспалительной реакции.

Кластер генов HLA-DR, -DQ и -DP детерминирует синтез антигенов II класса. HLA-система, представленная тремя видами антигенов, характеризуется четкой преемственностью реагирования на чужеродные антигены. Молекулы II класса служат для их распознавания. Чужеродные клетки, белки поглощаются макрофагальными антигенпрезентирующими клетками и подвергаются катаболизму с образованием олигопептидов. HLA II класса обеспечивают их доставку к клеточной поверхности. Конфигурация чужеродного антигена, придаваемая HLA II класса, распознается комплементарным ей CD4 положительным рецептором Т-лимфоцита с образованием комплекса антиген-антитело.

К молекулам III класса относятся белки системы комплемента C2, B1, C4A, C4B, цитокин фактор некроза опухоли α и β и фермент 21-гидроксилаза, участвующий в стероидогенезе. Группы генов, кодирующих их синтез, локализованы между генами I и II класса комплекса гистосовместимости.

Гены I класса экспрессируются на поверхности тромбоцитов, на всех ядродержащих клетках организма, включая лимфоциты, гранулоциты, моноциты, клетки солидных тканей. Молекулы II класса распространены более ограниченно. Они представлены на антигенпрезентирующих клетках – В-лимфоцитах, клетках моноцитарно-макрофагального ряда, дендритных клетках. Эта система необходима для презентации антигена хелперными Т-клетками (*P. J. Bjorkman et al.*, 1987; *G. E. Rodey*, 1989).

Весь кластер генов МНС I класса, наряду с генами HLA: A, B, C, содержит другие локусы – HLA: E-, F-, G-, H-, g-, K-, L-, не экспрессирующиеся с образованием белков и кодирующие нефункционирующие продукты (*J. G. Brodmer et al.*, 1994; *P. G. Beatty et al.*, 1991; *R. D. Campbell, J. Trowsdale*, 1993; *D. A. Lawlor et al.*, 1990). Относительно МНС II класса можно отметить, что генетическая организация области HLA-D сложнее в связи с тем, что она детерминирует биосинтез структурно различных α - и β -цепей белков с антигенными детерминантами HLA II типа. Существует 15 локусов, кодирующих синтез α - и β -цепей. Кластер HLA-DR включает гены, 9 из которых детерминируют β -цепи, а 1 ген – α -цепь. Пять из девяти β -генов (например, B2) являются псевдогенами. Белки, кодируемые генами A и B1, образуют ряд антигенов, с HLA- DR1 по HLA- DR18. Гены A и B3 экспрессируются с образованием HLA- DR52, а гены A и B4 – HLA-DR51. Антигены с HLA-DQ1 по HLA-DQ9 находятся на гликопротеинах, кодируемых генами DQ A1 и B1 в кластере генов DQ. Большинство других генов этого кластера, вероятно, явля-

ются псевдогенами. Для кластера HLA-DP характерна сходная с описанной выше организация.

Еще одна область МНС III класса обеспечивает за счет четырех генов биосинтез белков комплемента, которые действуют совместно для удаления внеклеточных форм патогенов за счет цитолитического (киллерного), опсонизирующего (фагоцитирующего), хемоаттрактантного действия. Гены III класса МНС, как правило, наследуются единым блоком, комплотипом. У людей известно более 10 наследуемых комплотипов. Два гена III класса, C4A и C4B, ответственны за образование молекулы C4. Эти варианты белка различаются структурой и функцией: молекула C4A несет антиген Rodgers, а C4B – антиген Chido, каждый из которых адсорбируется эритроцитами лиц, несущих данный ген.

Экспрессированные продукты генов, как известно, определяют индивидуальные особенности, т. е. фенотипические признаки HLA-системы (R. J. Duquesnoy, M. Marrari, 2009).

Антигены I класса (HLA-A, -B, -C) имеют молекулярную массу около 56 кД и состоят из 2 цепей: гликопротеиновой тяжелой цепи α и легкой цепи, представленной молекулой β 2-микроглобулина, который кодируется одним из генов 15-й хромосомы. α -цепь пронизывает клеточную мембрану. β 2-микроглобулин непосредственно не связан с мембраной, а образует нековалентные связи с α -цепью. Установлено, что продукт HLA субтипов B*2705 и B*2709 отличаются только одним аминокислотным остатком в положении 116: аспарагин и соответственно гистидин, которые находятся в пептидсвязывающем участке и обуславливают субтипспецифические конформационные свойства этих антигенов, их способность к межмолекулярному и межклеточному взаимодействию (H. Fabian et al., 2010). Экстрацеллюлярная часть α -цепи состоит из 3 доменов, из которых 2 наиболее удаленных содержат вариабельные участки, структура

которых определяется разными аллелями I класса. Исследованиями *R. Sharma* с соавторами (2007) было показано, что структурные характеристики высокомолекулярного олигомера тяжелой цепи HLA I класса B27 ответственны за формирование нативной конформации антигена на клеточной поверхности и обеспечивает структурную стабильность, устойчивость к протеолизу трипсином. Отсутствие ее ведет к неканоническому взаимодействию T-клеточных рецепторов за счет образования антигенных конформационных эпитопов, облегчающих иммунную атаку.

Варианты молекул антигенов I класса были идентифицированы как аллоантигены эритроцитов и названы **антиген Bennett-Goodspeed (Bg)**. Антигены, первоначально названные Bg^a, теперь обозначают HLA-B7, -B17 и -B28. На тромбоцитах в основном экспрессируются A- и B-антигены. В отличие от них, антигены C лишь незначительно, а антигены II класса и вовсе не представлены на тромбоцитах.

Антигены II класса HLA-DR, -DQ, -DP имеют молекулярную массу около 63 кД и состоят из 2 различных гликопротеиновых цепей α и β , каждая из которых пронизывает мембрану. Части обеих цепей, находящиеся на внешней стороне мембраны, состоят из доменов, более дистальный из которых содержит вариабельные участки, кодируемые аллелями II класса.

По данным рентгеноструктурного анализа дистальные пептидные фрагменты молекулы HLA-антигенов, содержащие вариабельные участки, характеризуются уникальной аминокислотной последовательностью, детерминируемой разными генами MHC. Эти фрагменты образуют пептидсвязывающие участки, взаимодействующие с чужеродными пептидами, именно эти участки определяют избирательность распознавания, необходимую для функциональной активности HLA (*N. El-Awar et al.*, 2009).

Анализ нескольких сотен пептидов, представленных во

всех девяти антигенах HLA-B44 супертипах HLA B*18, B*37, B*41, B*44, B*45, B*47, B*49 и в B*50 выявил уникальную аминокислотную последовательность в каждом из них. Используя ряд природных лигандов было показано, что презентируемые на этих супертипах эпитопы обуславливают соответствующие узнавания лиганда (N. Hillen et al., 2008).

Исследованиями N. El-Awar с соавторами (2009) было идентифицировано 103 эпитопа HLA I класса, включая 32 эпитопа А-локуса, 43 эпитопа В-локуса, 4 эпитопа С-локуса и 16 эпитопов, относящихся к А-В-локусам, занимающим межлокусное положение, а также 5 интерлокусных эпитопов В-С-локусов и 3 интерлокусных эпитопов, относящихся к А-В-С-локусам. Авторами идентифицированы 60 эпитопов HLA-DR антигенов II класса, которые в отличие от эпитопов HLA I класса отличаются одним или более alternative остатками β -цепи.

19 HLA-DR эпитопов были выявлены на HLA-DQB цепи и на HLA-DQA цепи HLA-DQ антигенов. Все они отличались только её остатками (N. El-Awar et al., 2007, 2008). Эти данные свидетельствуют о множестве структурно обусловленных возможностей для межмолекулярного узнавания.

Характерно, что некоторые эпитопы, участки антигена непосредственно связывающие антитела, являются общими для нескольких антигенов. Антитела к этим эпитопам способны взаимодействовать с группой антигенов. Очевидно, антитела также обладают структурно идентичными фрагментами (R. J. Duquesnoy, 2008).

Относительно структурных особенностей системы HLA можно отметить, что в них содержатся наименее вариабельные фрагменты, имеющие общие аминокислотные последовательности. Они названы «public»-антигенами. В серии антигенов HLA-B представлены два «public»-антигена – HLA-Bw4 и -Bw6. Антиген Bw4 встречается и в некоторых молекулах HLA-A. Установлено, что каждая молекула HLA I класса

содержит наряду с характерными для них участками еще один из двух «public»-антигенов *G. E. Rodey*, 1989). Клиническое значение этих антигенов состоит в том, что контакт с чужеродными антигенами А при трансфузии, трансплантации, беременности может привести к образованию антител.

Система HLA характеризуется высоким разнообразием за счет существования множества аллелей генов.

Цифра, получаемая при комбинации существующих аллелей генов, составляет 100×10 фенотипов. Номенклатура антигенов включает буквенное обозначение, отражающее принадлежность к серии. Конкретный антиген обозначается цифрой. Они присваивались в момент изучения, когда еще не было известно, что продукты одного гена могут кодироваться разными локусами, поэтому четкого порядка последовательности цифровых обозначений нет (*D. L. Phelan et al.*, 1994).

Префикс «w» используется с целью отличия:

1) «public»-антигенов Bw4 и Bw6 от других продуктов аллелей локуса В;

2) антигенов локуса С, чтобы не путать их с компонентами комплемента;

3) Dw- и DP-антигенов, которые были определены в смешанной культуре лимфоцитов и праймированных лимфоцитах.

Для полностью описанных и секвенированных аллелей принята номенклатура, которая учитывает локус MHC комплекса, несущий белок антиген, основные серологические антигены и их варианты (*J. G. Brodmer et al.*, 1994). Изоформы уникальных вариантов антигена HLA0DR4, например, обозначены DR B1*0401 по названию локуса DR, $\beta 1$ пептидной цепи гетеродимера, номеру основного серологического антигена 04.

Для антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости, у которых вариабельна только одна пептидная цепь из двух, образующих белок, в названии опускается обо-

значения полипептида: антиген В 27*04 соответствует аллелю В27, кодирующему вариант молекулы HLA-27.

Существует стремление связать генетические индивидуальные и групповые особенности организма с частотой инфекционных и соматических заболеваний в популяции. Как известно, это оценивается множеством факторов.

При определенных условиях выявляется взаимосвязь между HLA-фенотипом и проявлением болезни. Несколько механизмов, возможно, связывают HLA-систему и болезни, особенно те из них, в которых установлена или предполагается роль иммунного ответа на микроорганизм:

- 1) гены, детерминирующие HLA-антигены одновременно являются генами, контролирующими иммунный ответ, поскольку при связывании чужеродных антигенов HLA-молекулы осуществляют взаимодействие между антигенами и Т-клетками;
- 2) антигенная структура некоторых HLA-молекул может иметь сходство с определенными вирусами и способна привести к изменению иммунного ответа на эти вирусы;
- 3) некоторые HLA-антигены представляют собой рецепторы для определенных вирусов.

Известно, что инфицирование малярийным *Plasmodium falciparum* служит одной из основных движущих сил для селекции различных генов. Некоторые из аллелей HLA системы могут выполнять защитную роль против инфекции (К. Chosh, 2008). Эволюционно вырабатываются популяционные особенности HLA антигенов, связанные с инфицированием *P. falciparum* в различных эндемических областях.

Между некоторыми HLA-молекулами и рядом заболеваний была установлена статистически достоверная взаимосвязь. Использование HLA-профилей для определения лиц, имеющих риск возникновения заболевания, позволяет,

однако, выявить лишь статистическую взаимосвязь. Она не является абсолютной. Исключения составляют несколько генетических заболеваний, вызванных экспрессией генов, сцепленных с HLA-локусом: дефицит 21-гидроксилазы, идиопатический гемохроматоз и дефицит C2/C4. Для этих заболеваний существует абсолютная взаимосвязь между их возникновением в отдельных семьях и наследованием определенных HLA-генов и гаплотипов.

Особую роль играет фенотипическое сходство при трансплантации органов и тканей: почек, печени, желудка, легкого, сердца. Уровень совместимости коррелирует с выживаемостью трансплантата (*J. M. Moulds et al., 1992; M. E. Reid, F. A. Spring, 1994*).

Тестирование HLA-A и -B генов позволяет не только установить родителей, но и снять ложные обвинения в отцовстве в существенном числе случаев (*J. S. Thompson, D. C. Severson, 1980; J. McCullough et al., 1987*).

В настоящее время выясняются новые данные об иммуногенетике, создаются общая концепция понимания биологии трансплантации (*W. G. Ward et al., 2008; X. Zhang, E. F. Reed, 2009; H. S. Gammill et al., 2010; P. Rubinztein, Hillyerc, 2011; S. Narayan et al., 2011*).

Молекулы, несущие HLA-антигены, играют важную роль в презентации антигенов. Иммунологическое распознавание различий в структуре HLA-антигенов является, возможно, первым этапом в отторжении трансплантированной ткани. По влиянию на длительность приживания трансплантатов солидных органов антигены HLA уступают лишь антигенам системы ABO, а при трансплантации костного мозга они имеют первостепенное значение. HLA-антигены и антитела к ним играют важную роль и при таких посттрансфузионных осложнениях, как иммунозависимая резистентность тромбоцитов, лихорадочная неге-

молитическая трансфузионная реакция, связанное с переливанием острое поражение легких и посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина» (*A. Davis et al.*, 2008; *D. Jewell*, 2008; *D. Glotz*, 2008; *M. Han et al.*, 2009; *P. Stasthy et al.*, 2009). Кроме того, изучаются особенности распределения HLA среди клинически здоровых лиц (*Е. Г. Хаматанова с соавт.*, 1999).

Установлена связь между HLA аллелями с более чем пятьюстами патологиями, чаще аутоиммунного, воспалительного, инфекционного характера (*H. Zeimo et al.*, 2010).

Выясняется взаимосвязь и патогенетическая роль HLA II типа и HLA гаплотипа с различными заболеваниями (*С. В. Кошкин, Г. А. Зайцева*, 2007; *И. В. Полеско*, 2007; *A. L. Feitsma et al.*, 2007; *H. A. Gritsch et al.*, 2008; *S. Vojvodic*, 2008; *J. Talkes et al.*, 2008; *R. Queiro et al.*, 2008; *G. M. Bodienkova, U. S. Rukavishnikov*, 2009; *R. Misri et al.*, 2009; *S. W. Um et al.*, 2009; *B. Fallerhoff, R. Wank*, 2009; *B. C. Ozgur et al.*, 2009; *E. Albanidou-Farmaki et al.*, 2009; *Ges et al.*, 2010; *A. Majorana et al.*, 2010).

В частности, приводятся данные о связи восприимчивости к туберкулезу в связи с полиморфизмом DRB 1-локуса системы HLA. DRB1*13 характеризуют восприимчивость, а DRB1*11 – устойчивость (*L. E. Pospelov et al.*, 2007; *М. Н. Селицкая с соавт.*, 2009).

Выяснение в перспективе связи между различными заболеваниями и антигенами HLA позволяют выделить группы повышенного риска развития болезни, выявить группы больных с особенностями течения болезни с сочетанием различных форм патологии, провести дифференциальную диагностику заболеваний, в ряде случаев определить прогноз заболеваний и оптимальную тактику лечения, выявить гиперчувствительность к абакавир-содержащим препаратам у ВИЧ-инфицированных больных.

В литературе широко представлены данные о значимости иммуногенетических факторов в патогенезе различных заболеваний. Изучаются ассоциативные связи с тяжестью заболеваний. Достижения геномики и протеомики позволяют в настоящее время оценить генетический риск развития заболевания. Нуклеотидная последовательность определенных областей МНС, реализующаяся в соответствующий продукт-HLA I и II класса, фенотипы HLA II типа определяют резистентность или повышенную чувствительность, предрасположенность к развитию, в частности, ревматического артрита. Установлено, что характер наследуемой от матери HLA-системы обуславливает протекторный эффект или предрасположенность к развитию этой патологии (A. L. Feitsma et al., 2009, 2007). Обсуждается роль HLA-системы в патогенезе шизофрении (B. Singh et al., 2008; C. J. Carter, 2008).

HLA система I класса исследуется в связи с выяснением нейроиммунологических механизмов формирования профессиональных поражений нервной системы (Г. М. Бодиенкова, В. С. Рукавишников, 2010). Оценивается значимость отдельных HLA I класса в качестве факторов развития посттрансплантационных осложнений (W. Pietrzak-Nowacka et al., 2010; N. Hatakeyama et al., 2010).

Полиморфизм HLA-системы обуславливает интерес к изучению спектра этих антигенов при различных заболеваниях. В частности, у пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в трансплантации, изучено содержание 21 HLA-A, 31 HLA-B, 13 HLA-DR и рассчитана частота аллелей и гаплотипов. Антигены HLA-B14, HLA-A78 ассоциированы с данной патологией, а относительно гаплотипов связь не была установлена (J. C. Crispin et al., 2008).

И. В. Полеско с соавторами (2008) считают, что HLA A-10 и A-23 являются маркерами дескваматозных поражений кожи. Обсуждается роль носительства генов HLA-B8 и алле-

ля HLA-DR B1*03 в тяжести клинических проявлений миастении (*Л. Н. Бубнова с соавт., 2009*).

Изучается HLA-система при крупноплодной беременности, рекомендуется определение генетических маркеров для прогнозирования течения беременности, ее осложнений и родов (*М. В. Павличенко, 2010; G. Bartel et al., 2010; Lambrionouduki et al., 2010; R. J. Biggar et al., 2010*).

Исследуется связь определенного фенотипа со спецификой посттрансфузионной температурной или аллергической реакциях (*Х. Ye et al., 2008; P. Dunn, D. Dinesh, 2008; S. Jmoto et al., 2009*). Показано, что 10-20 мл плазмы донора, содержащей тромбоциты и лейкоциты, и соответственно антитела HLA I и II классов, служит причиной развития тяжелого посттрансфузионного осложнения – острого повреждения легких за счет взаимодействия с HLA типом реципиента (*N. Win et al., 2008*).

Идентифицируются новые типы антител, их тканевая специфичность, оценивается патогенетическая роль в развитии аутоиммунных заболеваний (*N. Mohebbi, C. A. Wagner, 2009; H. L. Trivedi et al., 2009*).

Установлено, что киллериммуноглобулиноподобные рецепторы на натуральных киллерах могут оказывать в силу своего чрезвычайного полиморфизма как активирующее, так и ингибирующее влияние на эти клетки. Иммунореактивность натуральных киллеров, зависящая от механизма взаимодействия с HLA-лигандом, по-разному определяет вектор действия натуральных киллеров на основные мишени, что обуславливает их исключительно важную роль в иммунологических реакциях (*Ю. М. Зарецкая, Ю. А. Леднев, 2008*).

Уточняется информативность методов биосовместимости, типирования при трансплантации различных органов до и после операции (*К. М. Wissing et al., 2008; F. J. Cackey et al., 2009; C. Darke et al., 2009; R. J. Duquesnou, M. Marray, 2009*;

M. S. Leftel et al., 2009; S. Jung et al., 2009; Y. M. Zoet et al., 2011; P. Ferrari et al., 2011; M. Marrari et al., 2010; M. Muro et al., 2010; G. E. Karahan et al., 2010; R. R. Vassallo et al., 2010; N. El-Awar et al., 2010; J. M. Ceckaj, 2010).

Совершенствуется методическая база, подбор пары донор-реципиент введением новых тестов на чувствительность к HLA-антителам (*Y. Jin, P. Ruiz, 2008; A. A. Zachary et al., 2008; J. M. Checka, 2010; M. A. Toyoda et al., 2010*). Показано, что десятилетний период выживания пересаженной почки в 74% случаев наблюдается при HLA-совместимости по антигенам I и II классов гистосовместимости донора и реципиента, а при HLA-несовместимости – только в 58% (*J. M. Cecka, 2008*). Эти данные, полученные в то время, когда трансплантация почек не настолько широко практиковалась, а фенотипирование обосновывалось, как необходимый алгоритм ведения таких пациентов.

При пересадке почек оценивалась комбинация полиморфного семейства натуральных киллеров, содержащих активирующие и ингибирующие рецепторы и эффектор Т-клеток, узнающий лиганды HLA I класса. Установлено, что этот комплекс между донором и реципиентом может влиять на выживаемость трансплантата (*K. A. Kunert et al., 2007*).

При инфекционной и неинфекционной патологии оцениваются особенности распределения HLA I и II класса в различных популяциях, этнических группах (*B. M. Нарсисян с соавт., 2006; А. П. Обухов с соавт., 2008; Т. К. Холиков с соавт., 2009; Ш. И. Ибрагимов с соавт., 2010; A. H. Adhian et al., 2009; V. P. Chukanova et al., 2009; M. Droguett et al., 2009; A. Nikaein et al., 2009; B. C. Ozgur et al., 2009; M. Siala et al., 2009; M. H. Sellami et al., 2010; A. H. Schmidt et al., 2010; A. A. Zachary et al., 2010; N. Mahfoudh et al., 2011*).

В частности, исследователями из Ирана было показано, что у детей с энзимопатией, обусловленной дефици-

том 21-гидроксилазной активности при почечной гиперплазии существует прочная корреляционная связь с HLA-B18 и HLA-B21 антигенами, что расценивается авторами в качестве маркеров этой патологии в данной популяции (*M. T. Haghi Ashtiani et al., 2008*). Изучается процесс восстановления HLA-специфических В-лимфоцитов после иммуносупрессии в связи с трансплантацией почек (*D. Kopchaliiska et al., 2009*). Мониторинг экспрессии HLA-системы лимфоцитов периферической крови рекомендуется в качестве неинвазивного метода для индивидуализации иммунодепрессантной терапии (*R. M. Blanco-Garcia et al., 2007*). Вырабатываются рекомендации для индивидуализации иммунодепрессантной терапии после трансплантации с учетом преобладания определенных аллелей HLA I и II класса у реципиентов африканской, кавказской, индоамериканской популяций (*A. Torres-Machorro et al., 2010*).

Изучается состояние HLA-системы в посттрансплантационный период, ее роль и механизмы отторжения трансплантата (*S. A. Jung et al., 2009; X. Zhang, E. F. Reed, 2009; D. S. Nath et al., 2010*). Показано, что антитела против HLA вносят свой вклад в процесс отторжения трансплантата за счет стимулирования провоспалительных и пропрофилиративных сигналов (*C. P. Lee, U. Ozawa, 2008; X. Zhang, E. F. Reed, 2009*). Идентифицированы 103 эпитопа HLA I класса, связывающие антитела. В крови пациентов после пересадки органов выявлены антигены, не специфичные для донорских; они обозначены авторами «антигенами трансплантации», ответственными за отторжение трансплантата, опосредованного этими антителами (*N. R. Al Alwar et al., 2007*).

Выясняется роль интактных и дефектных по β -цепи HLA I класса в выживании трансплантата, обосновываются предикторы отторжения (*J. Cai et al., 2009; J. H. Gerrits et al., 2009; P. Stastny et al., 2009; J. H. Cecka et al., 2010; K. K. Kalwa et al., 2010; P. Xavier et al., 2011*). Выясняется связь HLA фенотипа

с посттрансплантационными осложнениями (*N. Premasathian et al.*, 2008; *D. S. Nath et al.*, 2009; *R. R. Vassallo et al.*, 2010). Учитываются при этом этнические особенности (*A. Torres-Machorro et al.*, 2010).

Оценивается спектр HLA при онкопатологии (*M. Kompoli, S. Ferrone*, 2008; *P. M. Stassen et al.*, 2009; *J. J. van Rood et al.*, 2009; *E. E. Koumantakis et al.*, 2010). Найдена корреляция между HLA II класса DRB1*16 и DRB1*11 и раком шейки матки у женщин Пуэрто Рико (*C. Climent et al.*, 2007).

Проводятся исследования по изучению связи HLA с офтальмологической патологией (*V. Pourfarcián et al.*, 2007; *I. Iu. Razumova et al.*, 2009; *B. Villigas et al.*, 2009; *M. Zeimo et al.*, 2010; *L. V. Ly et al.*, 2010).

Углубляются представления о этиопатогенезе смешанных форм гепатита А и В: HLA-A10, B21, Cw2, Cw5, A10-A19, B8-B13, B21-B35, A3-B21, A9-B21 – иммунологические маркеры, а носители антигенов HLA B21, A3-B21, A9-B21, HLA-A10, A10-B14 имеют высокий риск инфицирования. В этом ключе микст гепатит А + В рассматривается как генетически детерминированное заболевание (*Al. Bondarenko et al.*, 2009). При аутоиммунном гепатите аллель HLA DRB1*13 оценивается как фактор риска, а HLA-система в целом рассматривается как интегральный компонент иммунного ответа (*A. A. Elfarama Wy et al.*, 2010). Показано, что HLA-DRB1*07 антиген связан с предрасположенностью к внутриутробному заражению плода HBV-инфекцией (*Y. Y. Xu et al.*, 2008). Антигены HLA II класса HLA-DQ5 и DR4 ассоциированы с аутоиммунным гепатитом (*L. B. Koay et al.*, 2007). При хронической HBV-инфекции маркером является HLA B27 в популяции средней полосы России. Выявлено, что у больных с наличием в HLA-фенотипе антигена B27 риск развития цирроза печени в 26,3 раза выше, чем при его отсутствии. При низкой степени активности патологического процесса уста-

новлен только HLA-B17. Показано, что хронический гепатит В в популяции средней полосы России обусловлен в основном D-генотипом HBV (С. А. Потеева с соавт., 2004).

Обосновывается целесообразность HLA-типирования у больных гормонзависимой бронхиальной астмой тяжелого течения для прогнозирования риска развития стероидрезистентности (Н. Л. Шарпова, 2003).

Выясняются иммуногенетические особенности в детском возрасте, оцениваются показатели HLA-системы при различных заболеваниях, связанных с необходимостью повторных гемотрансфузий, трансплантацией клеток, в частности, при гемотрансфузиях гематологическим больным (S. Markt et al., 2010). Показано, что DERAА- позитивные матери могут передавать по наследству устойчивость к развитию ревматического артрита (А. Z. Feitsma et al., 2007). Таким образом, HLA-DRB1*0103; *0402; *1102; *1103; *1301; *1302; *1304 обеспечивают протекторные действия относительно ревматического артрита. Констатирована высокая частота выявления HLA-A26, В18 и DRB1*17 при атопической бронхиальной астме у детей, приводятся маркеры тяжести течения заболевания (Я. Ю. Иллек с соавт., 2007).

Уточняются правила преаналитического этапа, обеспечивающие получение достоверных результатов (С. R. Valeri, G. Raqno, 2010).

Сенситизация к HLA антигенам является проблемой для пациентов, лабораторий по определению гистосовместимости (А. М. Jackson, А. А. Zachary, 2008).

Таким образом, HLA-система широко представлена на различных клеточных популяциях нашего организма, включая клетки крови, наиболее доступный объект для лабораторного исследования. Обращает внимание исключительный полиморфизм антигенов этой системы и роль её в возникновении посттрансфузионных и посттрансплантационных

осложнений, взаимосвязь определенных аллелей с инфекционной, соматической и нейропсихической патологией.

Это актуализирует необходимость изучения фенотипических особенностей, характерных для региона с целью обеспечения максимальной безопасности гемотрансфузий, переливания клеток помимо определения АВ0-принадлежности.

1.5. Антитела крови человека

Групповые изоантитела (**агглютинины**) крови представляют собой молекулы гамма-глобулина, образующие 5 классов. Наиболее значимы групповые антитела классов: IgM; IgG; IgA.

Первыми при иммунизации появляются IgM (5-10%). Они наиболее активны в реакции с антигенами – это первая линия защиты, но быстро разрушаются, период их полураспада составляет 5-8 дней.

Вторая линия защиты – IgG (70-85% всех Ig плазмы). Появляются вслед за IgM. Имеют самую маленькую белковую молекулу и длительно циркулируют (период полураспада составляет 25 дней). Типичными представителями антител класса IgG являются антирезусные антитела.

Одни из них **агглютинины** обладают способностью агглютинировать одноименные антигены крови (свойство **агглютинабельности**) – склеивание и разрушение эритроцитов, наступающее через несколько минут или часов. Другие **цитолизины (гемолизины, лейколизины, тромбоцитоллизины)**, фиксируясь на эритроцитах, лейкоцитах или тромбоцитах вызывают их гемолиз без предварительного склеивания, но с обязательным участием комплемента. Наибольшее практическое значение имеют антиэритроцитарные агглютинины. Кроме того, бывают антитела **преципитины** (взаимодействуют с белковыми антигенами, выпадая в осадок).

По механизму образования антитела подразделяются на **естественные**, или **врожденные** (генетически обусловленные и существующие в течение всей жизни, например α - и β -агглютинины) и **иммунные**, или **приобретенные** (появляются у некоторых людей в какой-либо период жизни в результате иммунизации чужеродными для них антигенами крови, например, анти-А, анти-Rh агглютинины). Возможны следующие **пути иммунизации**: переливание иногруппной крови – **трансфузионный путь**; гетероспецифическая беременность – **трансплацентарный путь** (мать Rh-отрицательная, а плод Rh-положительный). В норме плацента не пропускает эритроциты, и иммунизация невозможна. В результате травмы или заболевания, а также во время родов кровь плода может попадать к матери и происходит иммунизация, у нее вырабатываются антирезусные антитела, которые при следующей беременности могут проходить через плаценту к плоду и приводить к гемолизу его эритроцитов; пересадка органов и тканей без учета их групповой совместимости – **трансплантационный путь**; введение вакцин и сывороток – **инъекционный путь**; иммунизация пищевыми продуктами – **энтеральный путь**. Появление иммунных анти-А, реже анти-В антител возможно у практически здоровых людей, например, после введения противостолбнячной сыворотки, которая содержит антиген А. У женщин $O_{\alpha\beta}$ (I) группы после беременности плодом A_{β} (II) второй, B_{α} (III) третьей групп крови в 10-12% случаев регистрируются иммунные антитела.

Иммунные антитела, как правило, находятся в высоком титре и при переливании крови иммунизированного донора, они в кровотоке реципиента не подвергаются достаточному разведению, не блокируются водорастворимыми антигенами его плазмы и вступают в непосредственный контакт с антигенами эритроцитов реципиента, приводя к их агглютинации.

Агглютинины не столь постоянны, как агглютиногены. Так, в системе **ABO** они не выражены при рождении и развиваются лишь в течение первого года жизни. К концу первого года их титр становится устойчивым, а полного развития они достигают к 18 годам. В старости же их титр снижается. В связи с этим у детей до 4-месячного возраста нельзя использовать перекрестный способ определения групп крови, т. е. группу крови можно определять только по цоликлонам и нельзя по стандартным эритроцитам.

По специфичности выделяют: **аутоантитела** – направлены против собственных антигенов. При патологии иммунной системы они разрушают клетки крови, вызывая аутоиммунную лейкопению, тромбоцитопению, аутоиммунную гипопластическую анемию. Встречаются очень редко; **аллоантитела** (изоантитела) – антитела против антигенов крови человека, чужеродных данному индивидууму (типичный представитель – антирезусные антитела).

По температурному оптимуму активности агглютинины могут быть **холодовыми** или **тепловыми**. **Холодовые** антитела (например, α и β) наиболее активны при температуре $+4^{\circ}$ – $+6^{\circ}$ С (реакция возможна и при температуре, не превышающей $+25^{\circ}$ – $+30^{\circ}$ С) и не активны при температуре $+37^{\circ}$ С и выше. Вот почему определение групп крови по системе **ABO** проводят при комнатной (низкой) температуре. **Тепловые** антитела, в свою очередь (например, антирезусные антитела), более активны при температуре $+37^{\circ}$ С и выше. В связи с этим определение резус-принадлежности осуществляется в условиях термостата при температуре $+46^{\circ}$ – $+48^{\circ}$ С. Однако пробы на совместимость можно проводить при комнатной температуре с применением коллоидной среды.

В зависимости от среды, в которой агглютинины вызывают реакцию агглютинации соответствующих агглютиногенов, их подразделяют на **полные** и **неполные** антитела. **Пол-**

ные антитела (IgM, например, α и β) способны вызывать реакцию агглютинации одноименных агглютиногенов и в солевой (физиологический раствор поваренной соли), и в коллоидной средах. В связи с этим при определении групп крови по системе АВО к реагентам добавляется физиологический раствор хлористого натрия. Схематично реакция агглютинации с полными агглютинидами представлена на рис. 1.1.

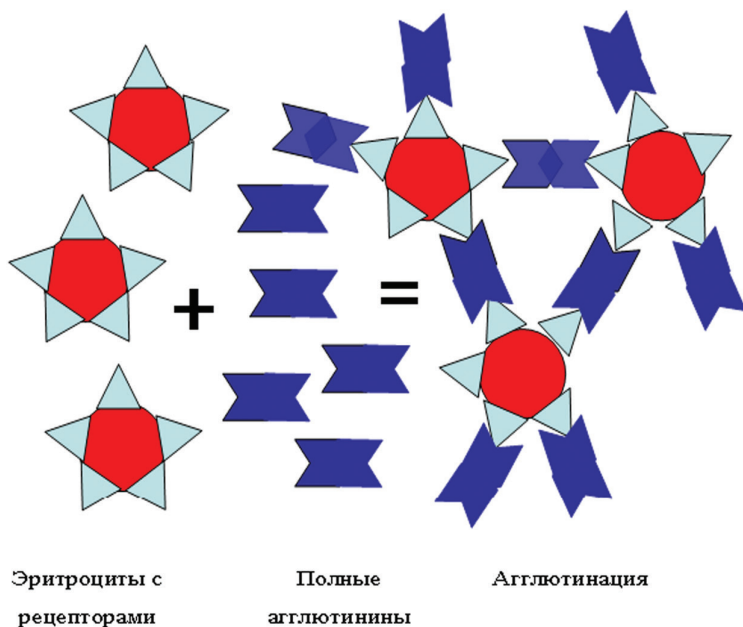


Рисунок 1.1 – Схема агглютинации эритроцитов полными агглютинидами

Неполные агглютинины (IgG, таковыми чаще бывают анти-А, анти-В, антирезусные антитела) не могут вызывать реакцию агглютинации соответствующих агглютиногенов в солевой среде, эта реакция возможна лишь в присутствии коллоида (сыворотка, полиглокин, желатина) либо при других

определенных условиях (предварительное разведение, обработка эритроцитов ферментами). Среди них выделяют: неполные агглютинирующие, неполные скрытые и неполные блокирующие агглютинины. В живом организме они оказываются в благоприятных условиях и дают отчетливо проявляющуюся реакцию антиген-антитело. При попытке обнаружить их вне организма подходящие для реакции условия, близкие по температуре и коллоидным свойствам циркулирующей крови, приходится создавать искусственно. Так, неполные агглютинирующие антитела могут быть обнаружены только в высокомолекулярной (коллоидной) среде. Вот почему при определении резус-принадлежности крови с помощью стандартной антирезусной сыворотки, содержащей неполные антитела, исследуемые эритроциты следует брать в виде взвеси в их собственной сыворотке, добавлять 33% раствор полиглюкина или 10% желатина (рис. 1.2). Неполные скрытые антитела – это агглютинины, находящиеся в сыворотке в чрезвычайно высоком титре (1:512 – 1:2048), препятствующем агглютинации «соседних» эритроцитов, несмотря на их встречу с одноименными агглютинаинами. Это явление получило название «феномена зоны». Вызвать агглютинацию и обнаружить неполные скрытые антитела при пробе на индивидуальную совместимость или определение группы крови стандартными эритроцитами возможно лишь после предварительного разведения в 8-16 раз и более сыворотки человека, анамнестически заподозренного в сенсibilизации. Разведение производится коллоидным раствором (чаще сывороткой АВ(IV) группы) (рис. 1.3). Неполные блокирующие антитела отличаются способностью адсорбироваться на эритроцитах без агглютинации. Эти антитела обнаруживаются с помощью антиглобулиновой сыворотки (непрямая проба Кумбса), а в случае скрытых антител – непрямой пробой Кумбса с разведением в 8-16 раз. Антиглобулиновую сыворотку получают путем иммунизации живот-

ных сывороткой человека. В результате этого у них образуются иммунные антитела против белков человека (антиглобулиновые антитела), и сыворотка, их содержащая, вызывает преципитацию неполных блокирующих антител, адсорбированных на эритроцитах. При этом эритроциты механически вовлекаются в реакцию склеивания, что выражается их агглютинацией (рис. 1.4)

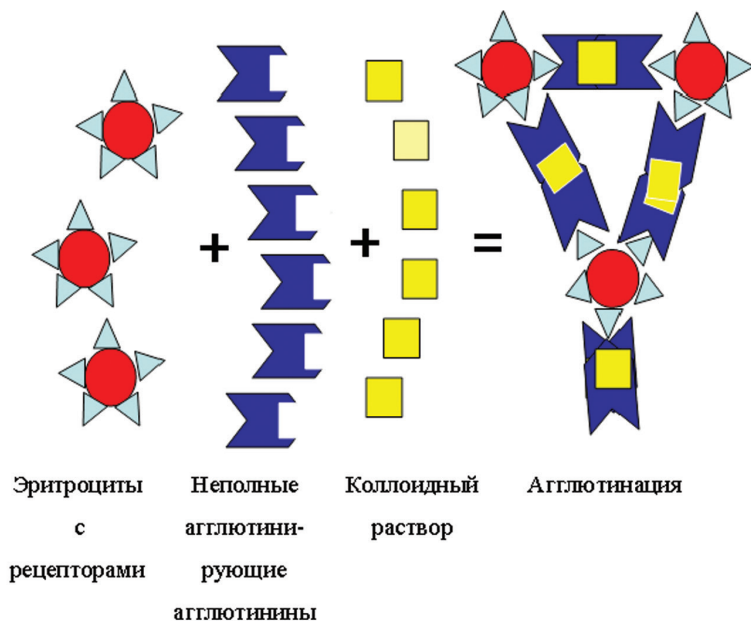


Рисунок 1.2 – Схема агглютинации эритроцитов неполными агглютинирующими агглютинами

Концентрация врожденных агглютининов у различных людей колеблется в разные периоды жизни от 1:4 до 1:128 и более. В качестве доноров, плазма которых используется для приготовления стандартных сывороток, привлекаются только лица с титром агглютининов не ниже 1:32. Под титром подразумевается то максимальное разведение сыворотки,

при котором она еще сохраняет способность вызывать в течение 3-минутного наблюдения отчетливую агглютинацию соответствующих эритроцитов.

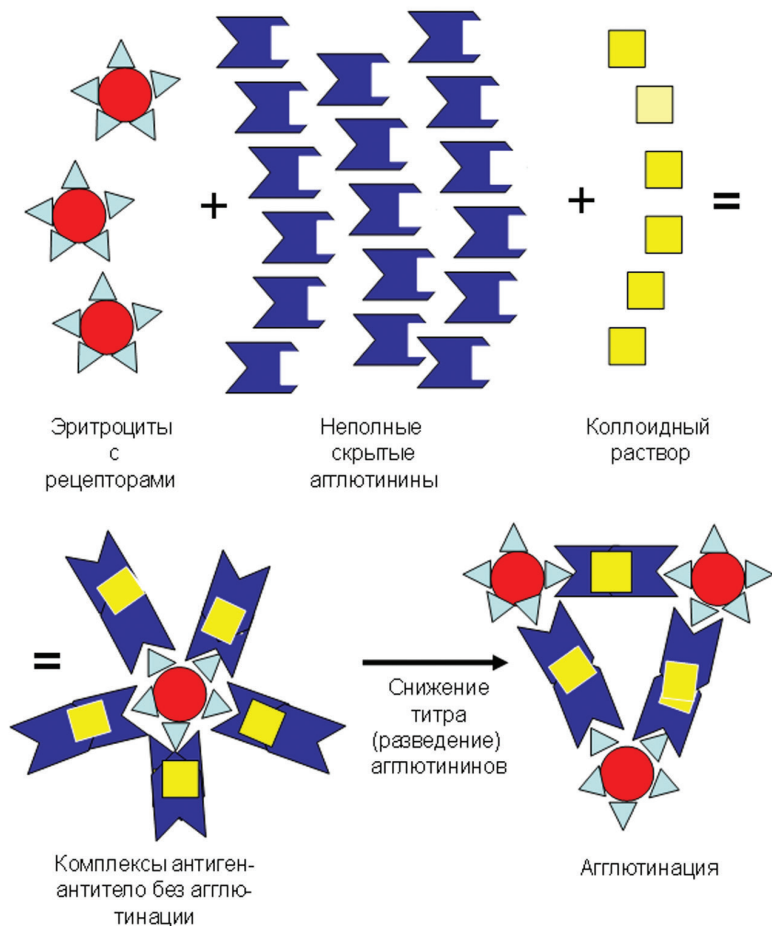
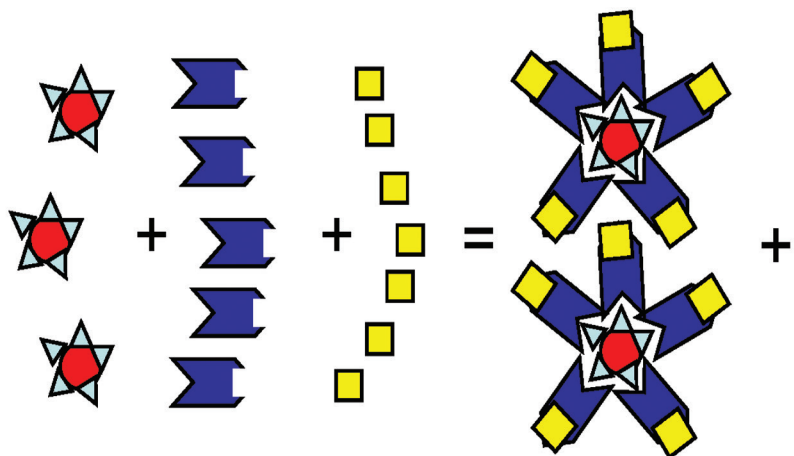


Рисунок 1.3 – Схема агглютинации эритроцитов неполными скрытыми агглютинами

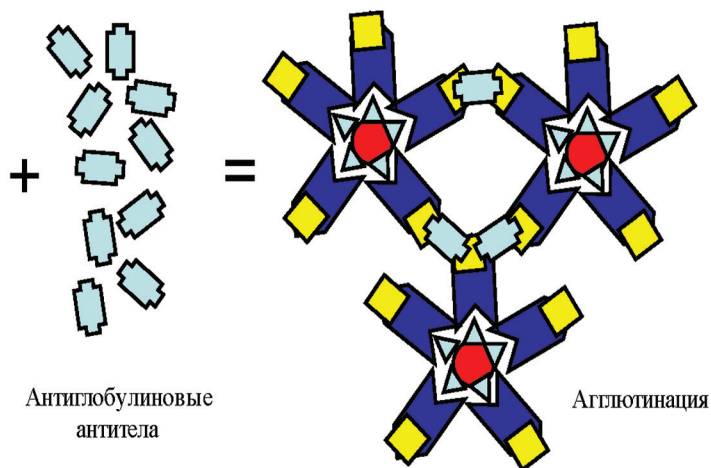


Эритроциты
с
рецепторами

Неполные
блокирующие
агглютинины

Коллоидный
раствор

Эритроциты блокированы
неполными агглютининами
без агглютинации



Антиглобулиновые
антитела

Агглютинация

**Рисунок 1.4 – Схема агглютинации эритроцитов
неполными блокирующими агглютининами
(непрямая проба Кумбса)**

1.6. Общая характеристика системы АВ0

Систему антигенов АВ0 составляют три антигена: **A**, **B** и **0**, которые, кроме эритроцитов, имеются в лейкоцитах, тромбоцитах, тканевых клетках и плазме. К этой антигенной системе относятся два естественных антитела – агглютинины α (**анти-A**) и β (**анти-B**). Агглютинин α соединяется только с антигеном A, а агглютинин β – только с антигеном B. Генетически возможны 6 комбинаций аллельных антигенов – 00, A0, AA, B0, BB, AB. Так как гетеро- и гомозиготные варианты сочетаний антигенов (A0 и AA, B0 и BB) входят в одну группу, фенотипически выделяют четыре основные группы крови: $0_{\alpha\beta}$ (**I**) – первая, A_{β} (**II**) – вторая, B_{α} (**III**) – третья и AB_0 (**IV**) – четвертая. В нашей стране и в большинстве других стран принято буквенно-цифровое обозначение групп крови: **0(I)**, **A(II)**, **B(III)**, **AB₀(IV)**.

Антиген **0** является самостоятельным слабым антигеном. Он выявляется только специальными сыворотками и практическое его значение невелико.

Антиген **A** представлен несколькими разновидностями от A_1 до A_{64} , которые встречаются с неодинаковой частотой у лиц, имеющих кровь группы A. Абсолютное число людей II группы крови имеют антиген A_1 (примерно у 88%), реже встречается антиген A_2 (до 12%). При наличии агглютиногена A_1 его обозначают как **A**, а индекс используется лишь для A_2 . Другие разновидности антигена A встречаются исключительно редко, поэтому в трансфузиологической практике имеют значение только антигены A_1 и A_2 и соответственно этому подгруппы крови **A** и A_2 , **AB** и A_2B . Причем в подгруппу A_2 и A_2B входят антигены **A**: от A_2 до A_{64} , а в подгруппы **A** и **AB** только антиген A_1 .

Антигены A_1 и A_2 отличаются по своей способности вступать в реакцию агглютинации с одноименными моно-

клональными антителами. Эритроциты подгруппы A_1 дают крупнозернистую и быстро проявляющуюся агглютинацию, наступающую через 3-5 секунд. Эритроциты подгруппы A_2 дают мелкозернистую агглютинацию, проявляющуюся к концу 3 минуты. Это имеет практическое значение, так чтобы не допустить ошибку при определении группы крови [вместо $A(II)$ и $AB(IV)$ можно определить $O(I)$ или $B(III)$], учет реакции агглютинации следует осуществлять не ранее чем через 3 минуты, ввиду более позднего появления агглютинации с эритроцитами, содержащими слабые разновидности антигена A .

Во избежании ошибок, если донор имеет подгруппу крови $A_2(II)$ или $A_2B(IV)$, то к контейнеру с эритроцитсодержащей средой прикрепляется специальная памятка для врача, определяющего группу крови из контейнера. У лиц с подгруппами крови $A(II)$ могут быть редко встречающиеся *экстраагглютинины* α_2 [$A(II)\beta\alpha_2$ и $AB(IV)\alpha_2$], а с подгруппой $A_2 - \alpha_1$ [$A_2(II)\beta\alpha_1$ и $A_2B(IV)\alpha_1$]. Эти антитела не вызывают посттрансфузионных осложнений, однако проявляют себя в пробе на индивидуальную совместимость. В частности, экстраагглютинин α_1 агглютинирует эритроциты A_1 на плоскости или в пробирках при комнатной температуре, поэтому реципиентам $A_2(II)\beta\alpha_1$ переливают эритроцитсодержащие компоненты $A_2(II)$ или отмытые эритроциты $O(I)$ до 500 мл и свежезамороженную плазму $A(II)$, реципиентам $A_2B(IV)\alpha_1$ переливают отмытые эритроциты $B(III)$ в том же объеме и свежезамороженную плазму $AB(IV)$. Врожденный экстраагглютинин α_2 дает агглютинацию с агглютиногенами O и A_2 . Однако экстраагглютинин α_2 встречается в крови людей редко (1%) и в низком титре (1:2). Именно поэтому лица, в эритроцитах которых содержится фактор O , использовались в качестве универсальных доноров.

Имеются сообщения о неоднородности антигена B и наличии его различных вариантов. При переливании крови

варианты антигена В практического значения не имеют, они учитываются в судебной медицине.

При переливании крови, эритромаcсы руководствуются принципом переливания только одногруппной крови. Однако в исключительной ситуации, когда речь идет о сохранении жизни больного, возможно переливание иногруппной крови.

Человек с первой группой крови считается **универсальным донором**. **0(I) Rh-отрицательные** эритроцитсодержащие компоненты можно вливать по жизненным показаниям в экстренной ситуации реципиентам с группой крови **A(II)** или **B(III)**, если нет одногруппной крови или эритроцитсодержащих компонентов. В экстренных случаях при невозможности определения группы крови по жизненным показаниям реципиенту можно переливать эритроцитсодержащие компоненты **0(I) группы резус-отрицательные** не более 500 мл независимо от групповой и резус-принадлежности реципиента.

Ранее реципиенты **AB(IV)** группы крови считались **универсальными реципиентами** и в экстренной ситуации им можно было переливать донорскую кровь **0(I)**, **A(II)** и **B(III)** групп. В настоящее время реципиентам **AB(IV)** группы по жизненным показаниям могут быть перелиты **резус-отрицательные эритроцитсодержащие компоненты B(III)** или, если нет времени для определения группы крови пострадавшего, **0(I) группы резус-отрицательные**. Переливание крови универсального донора осуществляется только капельно, чтобы агглютинины разводились в крови реципиента.

В ситуации, когда имеется одногруппная кровь, но ее недостаточно, сначала переливается одногруппная кровь, а затем кровь универсального донора.

Иногруппную кровь вводят только для восполнения кровопотери в объеме не более 500 мл. Это соответствует **пря-**

тому правилу **Оттенберга**: при переливании небольших доз крови (до 500 мл) учитываются агглютиногены переливаемой крови, т. к. именно они подвергаются агглютинации. Так, переливая кровь 0(I) группы пациентам А(II), В(III) и АВ(IV) групп, мы не вводим агглютиногены, и реакция агглютинации не развивается. Имеющиеся в плазме и тканевых жидкостях лиц с группой крови А(II), В(III) и АВ(IV) водорастворимые антигены А и В связывают вливаемые естественные агглютинины α и β универсального донора, снижают их титр и тем самым препятствуют гемолизу эритроцитов реципиента.

При переливании больших доз крови учитываются вливаемые агглютиногены и агглютинины (**обратное правило Оттенберга**), т. к. количество агглютининов α и β будет достаточным не только для связывания водорастворимых антигенов А, В, но и для агглютинации собственных эритроцитов больного А, В, и АВ.

У некоторых людей наряду с естественными агглютинанами α и β обнаруживаются иммунные антитела анти-А или анти-В, которые не инактивируются растворимыми антигенами А и В и взаимодействуют только с эритроцитарными антигенами. Чаще всего они выявляются у людей группы 0(I), значительно реже – у людей группы А(II) или В(III) в результате иммунизации чужеродными для них антигенами В или А.

Универсальный донор, иммунизированный по эритроцитарным антигенам, или имеющий врожденный высокий титр естественных агглютининов, считается **опасным универсальным донором**, и переливание такой крови вызывает гемолиз эритроцитов реципиента. При переливании взрослому реципиенту 500 мл такой крови этот гемолиз не дает гемолитического шока, при трансфузии большего количества такая возможность вполне реальна.

Весьма редко обнаруживаются так называемые **дефективные группы крови**, когда обычными методами не выявляется какой-либо из естественных агглютининов (B_0 , A_0 , O_α , O_β , O_{00}) и возникают затруднения в определении группы крови перекрестным способом.

Еще более редкой является кровь **типа «Бомбей»**, впервые описанная у одного из жителей Бомбея. (В настоящее время распространение такой разновидности крови зафиксировано в Средней Азии). В этом случае в эритроцитах отсутствуют антигены А, В и 0 (истинный «ноль»), а в сыворотках имеются агглютинины α , β и анти-0. Реципиентам с такой группой переливают только кровь типа «Бомбей», так как эритроциты универсального донора будут разрушаться антителами анти-0. Запасы такой крови есть в Международном банке крови.

Иногда в организме человека одновременно находятся эритроциты, принадлежащие двум фенотипам АВ0 – **кровяные химеры**. Для **истинного (врожденного) кровяного химеризма** характерно наличие в организме двух генетически отличающихся клеточных популяций кроветворных клеток. В естественных условиях кровяной химеризм бывает у близнецов, которые наследуют от родителей разные группы крови, но организм остается толерантным к клеткам, вырабатывающим антигены другой группы крови. **Ложный (временный, приобретенный) кровяной химеризм** может наблюдаться при трансплантации аллогенного костного мозга, или при переливании больному крови или эритроцитов универсального донора.

В трансфузиологии существует правило: **любая «нестандартная» кровь донора для гемотрансфузии непригодна!**

Частота встречаемости различных групп крови в некоторых странах мира по системам АВ0 и Rh-Hr представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Распределение групп крови по ABO и Rh-Нг системам по странам мира (доля населения в %)

Страна	Кол-во населения	O+	A+	B+	AB+	O-	A-	B-	AB-
Австралия	21 262 641	40	31	8	2	9	7	2	1
Австрия	8 210 281	30	33	12	6	7	8	3	1
Бельгия	10 414 336	38	34	8,5	4,1	7	6	1,5	0,8
Бразилия	198 739 269	36	34	8	2,5	9	8	2	0,5
Канада	33 487 208	39	36	7,6	2,5	7	6	1,4	0,5
Дания	5 500 510	35	37	8	4	6	7	2	1
Эстония	1 299 371	30	31	20	6	4,5	4,5	3	1
Финляндия	5 250 275	27	38	15	7	4	6	2	1
Франция	62 150 775	36	37	9	3	6	7	1	1
Германия	82 329 758	35	37	9	4	6	6	2	1
Гонконг	7 055 071	40	26	27	7	0,3	0,2	0,1	0,1
Исландия	306 694	47,6	26,4	9,3	1,6	8,4	4,6	1,7	0,4
Индия	1 166 079 217	36,5	22,1	30,9	6,4	2,0	0,8	1,1	0,2
Ирландия	4 203 200	47	26	9	2	8	5	2	1
Израиль	7 233 701	32	34	17	7	3	4	2	1
Нидерланды	16 715 999	39,5	35	6,7	2,5	7,5	7	1,3	0,5
Новая Зеландия	4 213 418	38	32	9	3	9	6	2	1
Норвегия	4 660 539	34	42,5	6,8	3,4	6	7,5	1,2	0,6
Польша	38 482 919	31	32	15	7	6	6	2	1
Португалия	10 707 924	36,2	39,8	6,6	2,9	6,0	6,6	1,1	0,5
Саудовская Аравия	28 686 633	48	24	17	4	4	2	1	0,3

окончание таблицы 1.1 на стр. 68

ЮАР	49 320 000	39	32	12	3	7	5	2	1
Испания	40 525 002	36	34	8	2,5	9	8	2	0,5
Швеция	9 059 651	32	37	10	5	6	7	2	1
Турция	76 805 524	29,8	37,8	14,2	7,2	3,9	4,7	1,6	0,8
Великобритания	61 113 205	37	35	8	3	7	7	2	1
США	307 212 123	37,4	35,7	8,5	3,4	6,6	6,3	1,5	0,6
В мире	2 261 025 244	36,4	28,3	20,6	5,1	4,3	3,5	1,4	0,5

Среди обследованных доноров Оренбургской области было изучено соотношение частоты встречаемости антигенов системы АВ0 и резус среди мужчин и женщин и обнаружено следующее. Среди групп крови по системе АВ0 независимо от пола доминирует группа крови А (II) с наличием резус-фактора, встречающаяся среди обследованных доноров-мужчин в 35,5% случаев и в 33,4% среди женщин-доноров. 0(I) Rh(+) группа крови выявлена у 28,5% мужчин и 30,5% женщин. Далее следуют В(III) (18,3% у мужчин и 19,2% у женщин) и АВ(IV) (7,1% среди мужчин и 8,2% среди женщин) группы крови с присутствием резус-фактора. Распределение групп крови без резус-фактора не имеет существенных отличий у лиц мужского и женского пола (рис. 1.5).

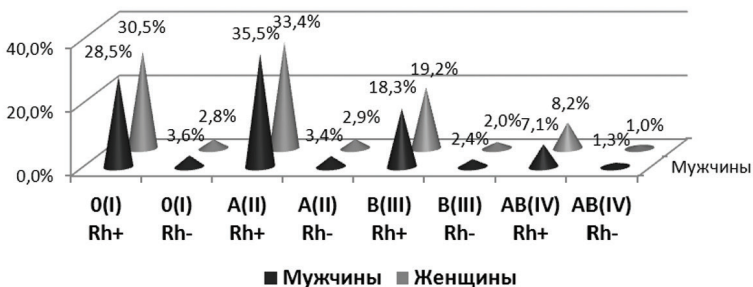


Рисунок 1.5 – Частота встречаемости антигенов системы АВ0 и системы резус у мужчин и женщин Оренбургской области

1.7. Общая характеристика системы Rh-Hr

Агглютиногенная система резус (Rh-Hr) имеет 88 антигенов с их вариантами (С. И. Донсков, 2005), составляющими полиаллельную систему. После антигенов АВ0 они имеют наибольшее значение для клинической практики. В трансфузиологии наибольшее клиническое значение имеют 6 антигенов. Для их обозначения используют две номенклатуры. По номенклатуре *Wienera*, предложенной в 1942 г., антигены резус обозначаются символами: Rh_0 , Rh' , Rh'' , Rh_1^w , Hr' , Hr'' .

Другая номенклатура, предложенная в 1944 г. *Fischer* и *R. Race*, использует буквенные обозначения: **D, C, E, C^w, c, e**. Антигены резус, как и другие групповые признаки крови человека, наследуются от родителей и в течение жизни не изменяются. Они состоят из полипептидов, фосфолипидов и глико-протеиновых комплексов. Антигены резус находятся в мембране эритроцитов и определяются тремя сцепленными локусами генов, расположенными на одной аутосомной хромосоме. Пара хромосом контролирует аллельные антигены D-d, C-c, E-e. Антигены D, C, E наследуются по доминантному типу, а антигены c и e – по рецессивному. Генотипически каждая особь содержит 5 антигенов резус. Фенотипически их может быть меньше – 4 или 3 антигена.

Наибольшей антигенной активностью (иммуногенностью) и, соответственно, наиболее частой причиной изосерологических конфликтов при гемотрансфузиях и беременности обладает антиген D(Rh_0), меньшей антигенной активностью обладает антиген c(hr'), еще меньшей – E(rh''), затем – e(hr'') и C(rh') (И. В. Кондратова, А. А. Гусаров, 2010). Антигенная активность D-фактора в 100 раз выше, чем у C-фактора. Существование антигена d(Hr_0) не доказано (это гипотетический фактор), так как к нему не получена соответствующая антисыворотка и его написание означает, что

фактор D отсутствует. Фактор D(Rh₀) содержится в эритроцитах 85% людей. Он не однороден и включает в себя Rh^A, Rh^B, Rh^C, Rh^D факторы, благодаря которым в редких случаях возможно развитие гемолитической болезни новорожденных у резус-положительных матерей. В 1,0% случаев D(Rh₀) встречается в слабо выраженном генетически обусловленном варианте – разновидности D»(D-u), D^{weak}. Его низкая способность вступать в реакцию агглютинации с соответствующим антителом может привести к ошибке при определении резус-принадлежности. В связи с достаточными антигенными свойствами D” фактора донор, носитель этого фактора, считается резус-положительным, а реципиент – условно резус-отрицательным.

Антиген C(rh') встречается у 70% людей и имеет несколько вариантов (Cw, Cx), которые определяются значительно реже. Частота фактора c(hr') составляет около 80%, фактора Cw – 2%. Однако у C-положительных лиц могут вырабатываться анти Cw-антитела. Они возникают при беременности и при трансфузиях крови, могут служить причиной гемолитической болезни новорожденных и трансфузионных реакций.

Частота антигена E(rh'') составляет около 30%, а e(hr'') фактора – 97%.

Частота встречаемости антигенов системы резус представлена в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Частота встречаемости антигенов системы резус

Антиген	Оренбург	По данным литературы	
		М. А. Умнова с соавт., 1979	С. И. Донсков, 2011
C	66,9%	70%	70%
c	80,5%	85%	80%
Cw	5,0%	–	5,13%
D	81,4%	-	85%
E	29,9%	30%	30%
e	96,1%	97%	97,5%

В последние годы расширились представления о структурной организации резус-фактора и методические возможности его определения.

Спектр фенотипов системы резус у клинически здоровых лиц Оренбургской области представлен на рисунке 1.6 и в таблице 1.3. Что касается распределения антигенов системы резус у мужчин и женщин, оно оказалось следующим (табл. 1.4): большинство представленных фенотипов у мужчин и женщин определяются практически с одинаковой частотой, что подтверждается непараметрическим критерием согласия Хи-квадрат (*Л. Закс, 1976*) ($p < 0,05$). Полученный вывод согласуется с данными литературы (*С. И. Донсков с соавт., 2008*). Согласно нашим исследованиям, у мужчин реже, чем у женщин, встречается фенотип C-c+Cw-D-E+e+.

Данные о частоте встречаемости антигенов системы резус при наличии или отсутствии антигена D представлены в таблицах 1.4 и 1.5.

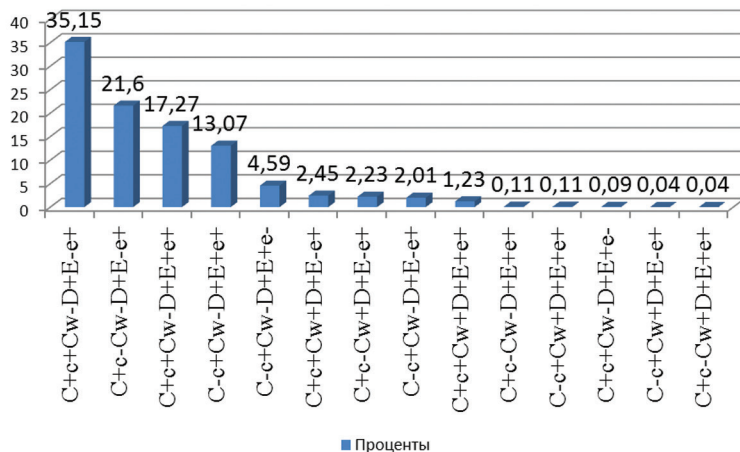


Рисунок 1.6 – Частота встречаемости различных фенотипов системы резус у доноров Оренбургской области

Выявлено, что на территории Оренбургской области наиболее часто у лиц обоего пола наблюдается фенотип С-с+ССw-E-e+, а такие фенотипы, как С+с+Сw+E-e+ и С-с+Сw-E+e-, у женщин обнаружены не были.

Использование непараметрического критерия сравнения Хи-квадрат показало, что не существует гендерных отличий в распределениях фенотипов у доноров Оренбургской области ($p < 0,05$).

Таблица 1.3 – Распределение фенотипов системы резус среди доноров Оренбургской области, имеющих антиген D+

Фенотипы	n	%
С+с+Сw-D+E-e+	1624	35,15
С+с-Сw-D+E-e+	998	21,60
С+с+Сw-D+E+e+	798	17,27
С-с+Сw-D+E+e+	604	13,07
С-с+Сw-D+E+e-	212	4,59
С-с+Сw-D+E-e+	93	2,01
С+с+Сw-D+E+e-	4	0,09
С+с-Сw-D+E+e+	5	0,11
С+с-Сw+D+E-e+	103	2,23
С+с+Сw+D+E-e+	113	2,45
С+с+Сw+D+E+e+	57	1,23
С-с+Сw+D+E+e+	5	0,11
С-с+Сw+D+E-e+	2	0,04
С+с-Сw+D+E+e+	2	0,04

Примечание. % вычислялся от доноров, имеющих антиген D+
Известно, что наибольшее клиническое значение име-

ет вариант антигена Rh₀(D) – D^u, который встречается в 1,5% случаев среди резус-положительных лиц. Фактор D^u в комбинации с двумя другими антигенами – C D^u e, с D^u E – встречается у 1,5% лиц, а фенотип с D^u e у 0,5% (А. А. Рагимов, Н. Г. Дашкова, 2004). Антиген D^u является иммуногенным для резус-отрицательных лиц. Переливание эритроцитов, содержащих Rh₀(D)-антиген реципиентам, эритроциты которых содержат фактор D^u, может сенсibilизировать их к D-антигену. Доноры, имеющие фактор D^u, причисляют к резус-положительным, а реципиенты – к резус-отрицательным.

Таблица 1.4 – Частота встречаемости антигенов системы резус у мужчин и женщин Оренбургской области при наличии антигена D

Фенотип	Мужчины		Женщины	
	п	Процент	п	Процент
C+c+C ^w -D+E-e+	833	35,0%	791	35,3%
C+c-C ^w -D+E-e+	522	21,9%	476	21,3%
C+c+C ^w -D+E+e+	420	17,6%	378	16,9%
C-c+C ^w -D+E+e+	306	12,9%	298	13,3%
C-c+C ^w -D+E+e-	111	4,7%	101	4,5%
C+c+C ^w +D+E-e+	63	2,6%	50	2,2%
C+c-C ^w +D+E-e+	47	2,0%	56	2,5%
C-c+C ^w -D+E-e+	45	1,9%	48	2,1%
C+c+C ^w +D+E+e+	26	1,1%	31	1,4%
C-c+C ^w +D+E+e+	2	0,1%	3	0,1%
C+c-C ^w -D+E+e+	3	0,1%	2	0,1%
C+c+C ^w -D+E+e-	1	0,0%	3	0,1%
C-c+C ^w +D+E-e+	1	0,0%	1	0,0%
C+c-C ^w +D+E+e+	1	0,0%	0	0,0%
Всего	2381	100,0%	2238	100,0%

Примечание. Процент от числа резус-положительных мужчин и женщин.

Таблица 1.5 – Частота встречаемости антигенов системы резус у мужчин и женщин Оренбургской области при отсутствии антигена D

	Мужчины		Женщины	
	C-c+C ^w -E-e+	512	92,6%	440
C+c+C ^w -E-e+	36	6,5%	26	5,5%
C-c+C ^w -E+e+	3	0,5%	5	1,1%
C+c+C ^w +E-e+	1	0,2%	0	0,0%
C-c+C ^w -E+e-	1	0,2%	0	0,0%
Всего	553	100,0%	471	100,0%

Примечание. Процент от числа резус-отрицательных мужчин и женщин.

При гемотрансфузиях пользуются весьма упрощенным и условным делением доноров и реципиентов на группы крови по системе резус, которое позволяет с минимальным риском осложнений осуществить переливание крови. Когда речь идет о реципиентах, прежде всего, следует учесть, что чаще вызывает иммунизацию при гемотрансфузиях антиген D(Rh₀), поэтому при переливании крови необходимо предупредить введение этого антигена с кровью донора реципиенту, у которого антигена D нет. В связи с этим среди реципиентов можно выделить две группы крови: **резус-положительную (Rh+)**, к которой относится кровь всех лиц, имеющих в эритроцитах антиген D (упрощенно: **DCE, DCe, DcE, Dce**), и **резус-отрицательную (Rh-)**, к которой относится кровь всех лиц, не имеющих антигена D (упрощенно **dCE, dCe, dcE, dce**).

При таком разделении на группы, переливая резус-положительную кровь реципиентам с резус-положительной кровью, а резус-отрицательную кровь – реципиентам с резус-

отрицательной кровью, можно предупредить иммунизацию по антигену D и избежать возможности тяжелых посттрансфузионных осложнений.

Если у доноров определять резус-принадлежность по тому же принципу, что и у реципиентов, то резус-отрицательная донорская кровь от 2-3% доноров будет содержать в эритроцитах антигены C или E, и возможна иммунизация по этим факторам. В связи с этим к группе **доноров с резус-отрицательной кровью** должны относиться только те лица, в эритроцитах которых нет доминантных резус-антигенов D, C, E (в упрощенном варианте только комбинация **dce**). **Доноры** же, в эритроцитах которых стандартными сыворотками обнаруживаются антигены D, C или E, должны быть отнесены в группу **резус-положительных** (упрощенно: **DCE, DCE, DcE, Dce, dCE, dCe, dcE**). Последние три группы доноров, в эритроцитах которых находятся антигены C или E, могут быть выделены в отдельную группу, так как лицо, в эритроцитах которого обнаруживаются антигены C или E, будучи донором, относится к группе резус-положительной, но, будучи реципиентом, должен считаться резус-отрицательным (ибо не имеет антигена D).

В исследованиях по Оренбургской области было 16,9% человек с фенотипом **ccddee** от общего числа обследованных доноров, а с наличием антигенов E и C – 1,3% человек. Другая часть доноров расценивалась как доноры с наличием антигена D, которые составили 81,8% (рис. 1.7).

Некоторые образцы крови человека не показывают положительных результатов ни с одной сывороткой против антигенов системы резус. Эти образцы эритроцитов обозначают **Rh_{null}**. Эритроциты **Rh_{null}** напоминают образец крови типа «Бомбей», лишенный всех антигенов системы АВО. Такие лица могут нормально передавать детям антигены системы резус, сами фенотипически не проявляя этих признаков.

Выбор крови для переливания по Rh-Hr системе осуществляется по единому принципу: кровь должна быть одноименной по резус-принадлежности. Лишь резус-положительным новорожденным с гемолитической болезнью показано введение резус-отрицательных эритроцитов.

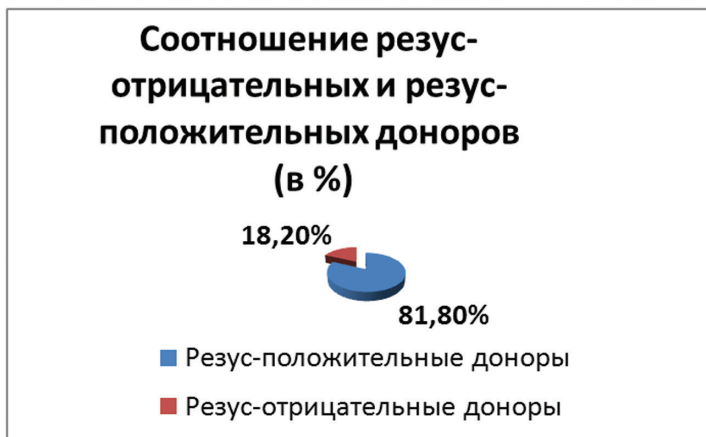


Рисунок 1.7 – Распределение обследованных доноров г. Оренбурга по резус-принадлежности

Имеется мнение, что интенсивность синтеза изогемагглютининов, хотя и контролируется специальными генами, но все-таки в большей мере зависит от характера питания, баланса кишечной флоры, приема антибиотиков или цитостатиков (С. И. Донсков, В. А. Мороков, 2011). Проведена оценка содержания антител в крови доноров Оренбургской области (табл. 1.6).

Естественные антитела в титре 1:64-1:128 встречались в 8–11% случаев, которые, как известно, представляют собой полные холодовые изогемагглютинины, относящиеся к классу IgM. Изоиммунные антитела к антигенам системы резус были обнаружены в 36,4% случаев к D-антигену, в 27,3% – к E-антигену, в 6,1% – к Cw-антигену и в 3% – к

е-антигену. Антитела к антигену К системы Kell встречаются у 12,1% обследованных, к антигенам системы Lewis – в 9,1%, к антигенам системы MNS и Duffi – у 3% доноров (табл. 1.7), что свидетельствует о их высокой иммуногенности. В связи с этим при планировании неоднократных гемотрансфузий необходимо провести фенотипирование реципиента по минорным антигенам.

Таблица 1.6 – **Частота встречаемости изогемагглютининов в крови доноров Оренбургской области**

	Количество доноров	Число доноров с анти-А и анти-В антителами в титре 1:64-1:128
2009 г.	3426	379 (11,0%)
2010 г.	3430	321 (9,4%)
2011 г.	2427	196 (8,1%)

Располагая частоту антител в убывающем порядке, была составлена шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов: D>E>K>Cw>Le^a>c,Fy^a,M. По данным различных авторов, имеются несоответствия последовательности антигенов, что обусловлено различными выборками и методами исследования (С. И. Донсков, В. А. Мороков, 2011). В нашем случае обследовался донорский контингент, частота 97 иммунизации которого всегда ниже, чем больных. Для клинической практики это не суть важно, основное значение – это выделение основных антигенов эритроцитарных систем, вызывающих аллоиммунизацию реципиентов.

Таким образом, учитывая данные региональные особенности иммуногенности эритроцитарных антигенов, проведение гемотрансфузий необходимо осуществлять с учетом фенотипа системы резус. Также необходимо фенотипировать доноров по **минорным эритроцитарным антигенам (C, Cw, c, E, e)** с целью оценки частоты встречаемости данных систем среди донорского контингента.

Таблица 1.7 – Частота встречаемости антител против антигенов системы резус, Келл, Lewis, MNS ,Daffi

Антигены	Оренбург	Данные литературы (С. И. Донсков с соавт., 2008)
	Доноры	
	%	%
D	36,4	66
E	27,3	1,9
Cw	6,1	0,45
e	3,0	0,3
C	0	-
c	0	-
Kell	12,1	-
Lea	9,1	-
Fya	3,0	-
M	3,0	-

Создание регистра типированных доноров в будущем будет способствовать дифференцированному отбору доноров с отрицательными по клинически значимым составам антигенами для заготовки эритроцитсодержащих гемокомпонентов крови. Использование данной донорской базы необходимо для индивидуального подбора гемокомпонентов крови реципиентам, имеющим антиэритроцитарные антитела.

1.8. Общая характеристика системы Kell

Факторы системы **Kell** по своей антигенной активности следуют за факторами системы резус. В систему Kell входят два фактора – **Kell (K)**, встречающийся в 8-10% наблюдений, и **Cellano (k)**, регистрируемый в 90,8%. В составе системы 24 антигена. Иммунизирующая активность фактора Kell соответствует активности фактора C(rh'). Сенсibilизация к фактору K может явиться причиной гемолитического транс-

фузионного осложнения или гемолитической болезни новорожденных, а также аутоиммунной гемолитической анемии. В настоящее время Kell-фактор определяется у всех доноров крови. Наиболее приемлемым методом для идентификации антигена Kell считается непрямая проба Кумбса. Kell-положительные компоненты крови для трансфузий в лечебную сеть не поступают, их направляют для переработки на препараты крови. Переливают только Kell-отрицательную кровь независимо от Kell-принадлежности реципиента. Донор, имеющий антиген К, может быть донором плазмы.

Выявлена следующая частота встречаемости антигена системы Kell среди обследованных доноров Оренбургской области (табл. 1.8).

Показано, что фенотип C+c+Cw-D+E-e+ встречается у 28,6% доноров при отсутствии антигена К системы Kell, а также практически с той же частотой (31,7%) и при наличии антигена К системы Kell. Такие фенотипы, как C+c+Cw-D+E+e-; C+c-Cw-D+E+e+; C-c+Cw+D+E+e+; C-c+Cw+D+E-e+; C+c-Cw+D+E+e+; C-c+C^w-E+e+; C-c+C^w-D-E+e+; C+c+Cw+D-E+e+; C-c+Cw-D-E+e- не выявлялись среди лиц с наличием антигена К системы Kell.

Антитела анти-К – иммунные, преимущественно относятся к классу иммуноглобулинов IgG.

Таблица 1.8 – Частота встречаемости фенотипов системы резус с учетом антигена системы Келл

Фенотип	К-		К+		Всего	
C+c+Cw-D+E-e+	1568	28,6%	58	31,7%	1626	28,7%
C+c-Cw-D+E+e+	970	17,7%	28	15,3%	998	17,6%
C+c+Cw-D+E+e+	765	13,9%	33	18,0%	798	14,1%
C-c+Cw-D+E+e+	588	10,7%	16	8,7%	604	10,6%
C-c+Cw-D+E+e-	207	3,8%	5	2,7%	212	3,7%

Окончание таблицы 1.8 на стр. 80

Окончание таблицы 1.8

C-c+C ^w -D+E-e+	90	1,6%	3	1,6%	93	1,6%
C+c+C ^w -D+E+e-	4	0,1%	0	0,0%	4	0,1%
C+c-C ^w -D+E+e+	5	0,1%	0	0,0%	5	0,1%
C+c-C ^w +D+E-e+	99	1,8%	4	2,2%	103	1,8%
C+c+C ^w +D+E-e+	109	2,0%	4	2,2%	113	2,0%
C+c+C ^w +D+E+e+	51	0,9%	6	3,3%	57	1,0%
C-c+C ^w +D+E+e+	5	0,1%	0	0,0%	5	0,1%
C-c+C ^w +D+E-e+	2	0,0%	0	0,0%	2	0,0%
C+c-C ^w +D+E+e+	1	0,0%	0	0,0%	1	0,0%
C-c+C ^w -D-E-e+	932	17,0%	22	12,0%	954	16,8%
C+c+C ^w -D-E-e+	83	1,5%	4	2,1%	87	1,5%
C-c+C ^w -D-E+e+	9	0,1%	0	0,0%	9	0,1%
C+c+C ^w +D-E-e+	1	0,0%	0	0,0%	1	0,0%
C-c+C ^w -D-E+e-	1	0,0%	0	0,0%	1	0,0%
Всего	5490	100,0%	183	100,0%	5673	100,0%

ГЛАВА 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Возможны 3 способа определения группы крови:

1. Определение групп крови с помощью моноклональных антител (по **цоликлонам**), позволяющим установить наличие или отсутствие агглютининов в исследуемой крови.

2. Перекрестный способ определения групп крови, т. е. одновременно по **цоликлонам** и при помощи **стандартных эритроцитов** в исследуемой крови определяют и агглютиногены и агглютинины.

3. Гелевая методика.

При поступлении в стационар группу крови и ее резус-принадлежность определяют больным, нуждающимся в гемотрансфузии, а также пациентам, в процессе лечения которых потребность в переливании крови может возникнуть. Например, всем лицам, которым предстоит оперативное лечение. **Первичное** исследование групповой и резус-принадлежности (антиген D) крови реципиента проводится врачом клинического отделения, прошедшим обучение по вопросам трансфузиологии. **Подтверждающее** определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности, а также фенотипирование по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител у реципиента осуществляется в клинико-диагностической лаборатории. Если в процессе определения групповой и резус-принадлежности крови возникли сомнения (слабовыраженные реакции), то АВ0 принадлежность крови устанавливается по результатам перекрестного определения антигенов А и В на эритроцитах по цоликлонам и изогемагглютининов в сыворотке по стандартным эритроцитам, а резус-принадлежность – с использованием анти-D антитела другой серии.

Результат подтверждающего исследования лечащий врач вносит в историю болезни или другую медицинскую документацию, отражающую состояние здоровья реципиента с указанием даты и за своей подписью. Нельзя вносить сведения о групповой и резус-принадлежности реципиента в его историю болезни, ориентируясь на данные о ранее произведенном определении группы крови и резус-принадлежности в другом лечебном учреждении, даже если там производилась гемотрансфузия. Непосредственно перед переливанием врач, осуществляющий трансфузию, должен провести **контрольное** определение группы крови реципиента и донора по системе АВ0.

В экстренной ситуации определение группы крови и ее резус-принадлежности проводится дежурным врачом-лаборантом (лаборантом).

Группу крови доноров определяют перекрестным способом. Результат записывают на лицевой стороне донорского журнала с указанием даты и за подписью лица, определявшего группу крови.

Для установления групповой принадлежности крови по системе АВ0 в зависимости от метода определения необходимы: стандартные эритроциты групп: **0(I), А(II) и В(III)**, сыворотки содержащие моноклональные антитела (целиклоны) одной серии: **анти-А и анти-В**, а также изотонический раствор NaCl, белые фарфоровые или любые другие белые пластинки со смачиваемой поверхностью, пипетки и стеклянные или пластмассовые палочки для перемешивания капель крови и сыворотки, песочные часы на 3 минуты, стаканы с водой и с изотоническим раствором NaCl для промывания пипеток. Для распознавания резус-принадлежности используются моноклональные антитела **анти-D**, а для определения других антигенов эритроцитов – **анти-С, анти-с, анти-Е, анти-е, анти-К, анти-к, анти-Сw** антитела. Для скри-

нинга антиэритроцитарных антител применяются не менее трех образцов эритроцитов, которые в совокупности содержат антигены: С, с, Е, е, Сw (системы Rh-Hr), К, к (Kell), Fya, Fyb (Duffy), Lua, Lub (Lutheran), Jka, Jkb (Kidd).

2.1. Определение группы крови с помощью цоликлонов

Моноклональные **анти-А** и **анти-В** антитела продуцируются двумя различными мышинными гибридами и принадлежат к иммуноглобулинам класса М. Гибридома образуется путем слияния клетки опухоли костного мозга мыши с ее же иммунным лимфоцитом, синтезирующим специфические моноклональные антитела. Гибридома одновременно обладает свойствами и опухолевой клетки (неограниченно растет) и иммунного лимфоцита (синтезирует антитела). Цоликлоны изготавливаются из разбавленной асцитической жидкости мышей-носителей соответствующей опухоли гибридомы, продуцирующей специфические иммуноглобулины, направленные против группоспецифических антигенов А или В. Асцитическая жидкость с цоликлонами может подвергаться лиофильной сушке и длительно храниться. Непосредственно перед исследованием ее разводят изотоническим раствором хлористого натрия. Цоликлоны не содержат антител иной специфичности и поэтому не вызывают неспецифической агглютинации эритроцитов. Цоликлон анти-АВ представляет собой смесь моноклональных анти-А и анти-В антител. Технология изготовления реагента исключает возможность его контаминации патогенными для человека вирусами. Моноклональные антитела дают более быструю и более выраженную реакцию агглютинации с агглютиногенами А или В, и результат их взаимодействия можно учитывать через 3 минуты.

Определение группы крови производится методом прямой гемагглютинации на плоскости: на пластине или на планшете в помещении с хорошим освещением при температуре +15 – +25 градусов Цельсия.

А. На планшет или на пластину индивидуальными пипетками наносятся цоликлоны анти-А и анти-В по одной большой капле (0,1 мл) под соответствующими надписями.

Б. Рядом с каплями антител наносят по одной маленькой капле исследуемой крови (0,02-0,03 мл) и смешивают кровь с реагентом.

В. Пластину или планшет необходимо слегка покачивать в течение трех минут. Агглютинация эритроцитов с цоликлонами обычно наступает в первые 3-6 секунд, но наблюдение следует вести три минуты ввиду более позднего появления агглютинации с эритроцитами, содержащими слабые разновидности антигенов А.

Г. Результат реакции может быть положительным или отрицательным. Положительный результат выражается в агглютинации эритроцитов. При отрицательной реакции капля остается равномерно окрашенной в красный цвет, агглютинаты в ней не обнаруживаются.

Интерпретация результатов реакции агглютинации исследуемой крови с цоликлонами представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Оценка результатов определения групп крови по цоликлонам. Знаком (+) обозначено наличие агглютинации. Знаком (-) – отсутствие ее

Результат реакции с цоликлоном		Исследуемая кровь принадлежит группе
анти-А	анти-В	
-	-	O(I)
+	-	A(II)
-	+	B(III)
+	+	AB(IV)

При положительном результате реакции агглютинации с цоликлонами анти-А и анти-В дополнительно проводится исследование с цоликлоном анти-АВ, и, если с ним также произошла агглютинация, то необходимо исключить неспецифический характер агглютинации исследуемых эритроцитов. Для этого нужно смешать на плоскости одну каплю исследуемой крови (эритроцитов) с каплей физиологического раствора. Кровь можно отнести к группе АВ (IV) только при отсутствии агглютинации эритроцитов в физиологическом растворе.

Цоликлоны выпускаются в жидкой форме во флаконах объемом 5-10 мл. Цоликлон анти-А – красного цвета, анти-В – синего и анти-АВ – бесцветный. В качестве консерванта применяется азид натрия в конечной концентрации 0,1%. Срок хранения – два года при температуре +2 – +8° С. Вскрытый флакон можно хранить при температуре +2 – +8° С в закрытом виде в течение 1 месяца.

2.2. Определение группы крови перекрестным способом

А. Определение группы крови перекрестным способом заключается в одновременном определении групповых агглютиногенов в эритроцитах испытуемой крови по цоликлонам и групповых агглютининов в сыворотке исследуемой крови при помощи стандартных эритроцитов.

Б. Для определения группы крови перекрестным способом кроме моноклональных антител **анти-А, анти-В и анти-АВ** используют стандартные эритроциты группы **О(I), А(II) и В(III)**.

В. Кровь для смешивания берут из вены или места укола пальца в сухую чистую пробирку. Кровь центрифугируют или оставляют в покое на 20-30 минут для отделения сыворотки (для лучшего отделения сыворотки через 3-5 минут

следует отделить сверток от стенок пробирки, обведя его стеклянной палочкой).

Г. Определение производят на белой пластинке, на верхнюю часть которой наносят обозначения слева направо: анти-А, анти-В. На верхнем крае надписывают фамилию и инициалы лица, у которого определяют группу крови.

Д. Под соответствующими обозначениями групп крови на пластинку наносят по одной большой капле (0,1 мл) стандартных моноклональных антител.

Е. На правую часть пластинки под обозначениями 0(I), А(II) и В(III) наносят по одной маленькой (0,01 мл) капле стандартных эритроцитов в следующем порядке слева направо: 0(I), А(II) и В(III).

Ж. Из пробирки, содержащей кровь больного, пипеткой извлекают сыворотку и накапывают ее по одной большой (0,1 мл) капле на подготовленные стандартные эритроциты. После этого той же пипеткой набирают со дна пробирки эритроциты испытуемой крови и наносят их по маленькой (0,01 мл) капле рядом с каждой каплей подготовленных моноклональных антител.

3. Во всех каплях антитела и сыворотку тщательно перемешивают с эритроцитами, используя стеклянные палочки, пластинку покачивают, затем на 1-2 минуты оставляют в покое и снова периодически покачивают. Наблюдение за ходом реакции проводят не менее пяти минут. Агглютинация в каплях с моноклональными антителами обычно начинается быстро (3-6 секунд). Агглютинация в каплях, в которых сыворотку крови испытывают со стандартными эритроцитами, может наступить поздно (к концу пятой минуты), в связи с возможностью низкого титра содержащихся в исследуемой сыворотке агглютининов.

И. По мере наступления агглютинации со стандартными эритроцитами, но не ранее, чем через 3 минуты, в те кап-

ли, в которых она наступила, добавляют по одной капле (0,05 мл) изотонического раствора NaCl и продолжают наблюдение при покачивании пластинки до истечения пяти минут. Учет реакции производится путем сопоставления результатов, полученным по цоликлонам и стандартным эритроцитам (табл. 2.2).

Результаты реакций, полученных при помощи моноклональных антител и стандартных эритроцитов, должны совпадать, т. е. указывать на содержание агглютиногенов и агглютининов, соответствующих одной и той же группе крови. Эти результаты могут быть выражены в четырех различных комбинациях.

А. Исследуемая кровь не дала агглютинации с моноклональными антителами, что указывает на отсутствие в ней групповых агглютиногенов и принадлежность к группе 0(I). При этом сыворотка исследуемой крови (нижний ряд) дает отрицательную реакцию со стандартными эритроцитами группы 0(I) и положительную – с эритроцитами групп А(II) и В(III). Это указывает на наличие в испытуемой крови агглютининов α и β , т. е. подтверждает ее принадлежность к группе О(I).

Б. При помощи моноклональных антител анти-А в исследуемой крови устанавливается наличие агглютиногена А. При этом сыворотка исследуемой крови не дает агглютинации со стандартными эритроцитами групп 0(I) и А(II), т. е. она не содержит агглютинин α , но агглютинирует эритроциты группы В(III), т. е. в ее составе имеется агглютинин β , что указывает на принадлежность испытуемой крови к группе А(II).

Таблица 2.2 – Оценка результатов определения групп крови перекрестным способом. Знаком «+» обозначено наличие агглютинации, «-» – отсутствие ее

Моноклональные антитела		
Анти-А		Анти-В
-		-
Стандартные эритроциты		
О(I)	А(II)	В(III)
-	+	+
Исследуемая кровь группы О(I)		

Моноклональные антитела		
Анти-А		Анти-В
+		-
Стандартные эритроциты		
О(I)	А(II)	В(III)
-	-	+
Исследуемая кровь группы А(II)		

Моноклональные антитела		
Анти-А		Анти-В
-		+
Стандартные эритроциты		
О(I)	А(II)	В(III)
-	+	-
Исследуемая кровь группы В(III)		

Моноклональные антитела		
Анти-А	Анти-В	Анти-АВ
+	+	+
Контроль с физиологическим раствором хлористого натрия		
-		
Стандартные эритроциты		

О(I)	А(II)	В(III)
-	-	-
Исследуемая кровь группы АВ(IV)		

В. При помощи моноклональных антител анти-В в исследуемой крови определяется наличие агглютиногена В. При этом сыворотка исследуемой крови дает отрицательную реакцию со стандартными эритроцитами групп О(I) и В(III), что подтверждает отсутствие агглютинина β , и положительную с эритроцитами группы А(II), что говорит о наличии агглютинина α и подтверждает принадлежность испытуемой крови к группе В(III).

Г. При помощи моноклональных антител анти-А и анти-В в исследуемой крови устанавливается наличие агглютиногенов А и В. В этом случае в качестве контроля проводят исследование с цоликлоном анти-АВ. Если с ним также произошла агглютинация, то проводят пробу с физиологическим раствором хлористого натрия, отсутствие агглютинации с которым подтверждает специфичность реакции. При этом сыворотка исследуемой крови дает отрицательную реакцию со стандартными эритроцитами всех трех групп, что указывает на отсутствие агглютининов в исследуемой крови, т. е. подтверждает принадлежность испытуемой крови к группе АВ(IV).

2.3. Определение антигенов системы резус

Определение антигенов системы резус производится в нативной крови, стабилизированной консервантом; в крови, взятой без консерванта; в крови, взятой из пальца. Для первичного определения резус-принадлежности **реципиента** достаточно выявление **D-антигена**, в то время как для идентификации **донора** и подтверждающего определения резус-

принадлежности реципиента необходимо исследование с моноклональными антителами **анти-D, анти-C, анти-E, анти-c, анти-e, анти-K, анти-k, анти-Cw**, а также выявление антиэритроцитарных антител с помощью не менее трех образцов эритроцитов, которые в совокупности содержат антигены: **C, c, E, e, Cw, K, k, Fya, Fyb, Lua, Lub, Jka, Jkb**.

Определение резус-принадлежности осуществляется при помощи моноклональных антител реакцией агглютинации на плоскости. Для этого на пластину со смачиваемой поверхностью наносится большая капля (около 0,1 мл) цоликлона анти-D при первичном обследовании реципиента и вышеуказанных моноклональных антител для донора. Рядом помещается маленькая капля (0,01-0,05 мл) исследуемой крови и смешивается кровь с реагентом. Наиболее крупная агглютинация наблюдается при использовании эритроцитов в высокой концентрации. Реакция агглютинации начинается через 10-15 секунд, четко выраженная агглютинация наступает через 30-60 секунд. Использование подогретой до +37 – +40° С пластинки сокращает время наступления агглютинации. Результаты реакции учитываются через три минуты. Пластинку после смешивания реагента с кровью рекомендуется покачивать не сразу, а через 20-30 секунд, что позволяет за это время развиться более полной крупнолепестковой агглютинации. Наличие агглютинации с цоликлоном анти-D подтверждает наличие в крови реципиента антигена D и относит его к резус-положительным особям. При отсутствии агглютинации реципиента следует считать резус-отрицательным. Агглютинация с цоликлонами анти-D, и/или анти-C, и/или анти-E позволяет считать донора резус-положительным, а её отсутствие – резус-отрицательным.

2.4. Ошибки при определении групповой принадлежности крови и меры их предупреждения

Несоблюдение вышеизложенных правил может привести к ошибочным заключениям о групповой принадлежности исследуемой крови. Отступлением от правил могут явиться: ошибочный порядок расположения реактивов или эритроцитов в штативах, ошибочный порядок нанесения их на пластину, неправильное соотношение количества реагента и эритроцитов, несоблюдение времени и температурного режима, необходимого для проведения реакции (3 минуты, комнатная температура), недостаточное освещение, загрязнение или применение мокрых пипеток, пластинок, палочек и т. д. Ошибки, возникающие при определении групповой принадлежности крови, бывают двух родов.

Ошибки первого рода возникают в том случае, если реакция агглютинации не учитывается там, где она фактически есть или должна быть. Это может произойти:

1) когда агглютинация начинается поздно или бывает слабо выражена при низкой активности реагента, или от того, что эритроциты исследуемого лица обладают слабой специфичностью.

Во избежание этой ошибки необходимо наблюдать за ходом реакции не менее трех минут и особенно внимательно за теми каплями, в которых еще не наступила агглютинация, а также работать только с реагентами, агглютинирующая способность которых проверена, соответствует требованиям инструкции и в пределах срока ее годности;

2) при избытке крови, если взята слишком большая капля.

Во избежание этой ошибки следует соблюдать соотношение объема исследуемой крови и стандартной сыворотки

(или стандартных эритроцитов и исследуемой сыворотки) приблизительно 1:10;

3) при высокой температуре (выше $+25^{\circ}\text{C}$) окружающего воздуха, например, в жаркую погоду.

Во избежание этой ошибки пластину, на которой определяется группа крови, следует охладить.

Ошибки второго рода возникают в том случае, если реакция агглютинации учитывается там, где ее нет или не должно быть. Это может произойти:

1) когда эритроциты испытуемой крови складываются в «монетные столбики», которые невооруженным глазом можно принять за агглютинаты.

Во избежание этой ошибки необходимо добавление изотонического раствора NaCl с последующим покачиванием пластинки, что, как правило, устраняет «монетные столбики»;

2) когда исследуемые эритроциты дают феномен ауто- или панагглютинации, при использовании инфицированного образца крови больного (взята в грязную пробирку).

Во избежание этой ошибки необходимо не допускать определения групп крови при температуре ниже $+15^{\circ}\text{C}$ и использовать чистую посуду;

3) когда пластину со смесью эритроцитов и сыворотки не покачивают. В этом случае эритроциты, оседая на дно, могут образовывать отдельные скопления, симулирующие агглютинацию.

Во избежание этой ошибки следует периодически покачивать пластину, на которой проводится исследование.

Однако и при правильной оценке реакции в каждой отдельной капле можно сделать неправильное заключение о групповой принадлежности, если спутать порядок расположения стандартов в штативе или на пластине. Поэтому каждый раз в начале работы по определению групповой принадлежности следует тщательно проверять расположение и штативах пробирок со стандартными эритроцитами, а так-

же всех ампул (флаконов) с моноклональными антителами, номер серии и дату годности.

Во всех случаях нечеткого или сомнительного результата необходимо повторное определение группы крови при помощи моноклональных антител других серий. Если результаты также остаются неясными, а определение проводилось только при помощи цоликлонов, то следует определить группу крови также и перекрестным способом или с помощью гелевой технологии.

2.5. Определение групповой принадлежности крови с помощью гелевой технологии

В настоящее время разработана новая технология для определения антигенов эритроцитов, скрининга и идентификации антител, использующая комбинацию методов агглютинации и гель-фильтрации (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Оборудование для проведения иммуногематологических исследований гелевым методом (центрифуга, инкубатор, диагностические карты, цоликлоны, стандартные эритроциты)

Все тесты проводятся в пластиковых диагностических карточках, которые содержат микропробирки, заполненные полиакриламидным гелем (рис. 2.2). Буферный гель может быть нейтральным, т. е. не содержать дополнительных компонентов, или же может содержать специфическую или антиглобулиновую сыворотку в структурной матрице геля.

Исследуемые эритроциты или стандартные эритроциты и исследуемая сыворотка (плазма) помещаются в соответствующие микропробирки, где происходит реакция агглютинации, затем диагностические карточки центрифугируются. При центрифугировании осуществляется разделение агглютинированных и неагглютинированных эритроцитов.

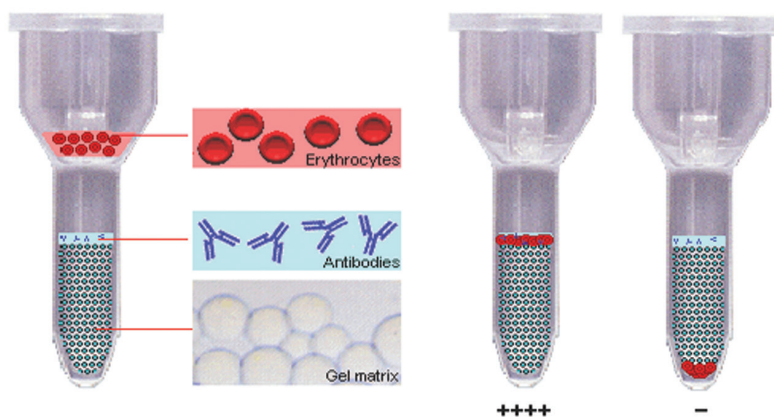


Рисунок 2.2 – Микропробирки из гелевой диагностической карты

При отсутствии агглютинации (отрицательная реакция) неагглютинированные эритроциты свободно проходят между частицами геля, образуя компактный слой (осадок) на дне микропробирок ID-карты.

Агглютинированные эритроциты задерживаются на поверхности геля или в его толще. Расположение агглютинатов

в геле определяется силой агглютинации, и положительный результат может быть оценен от -1 до +4 (рис. 2.3).

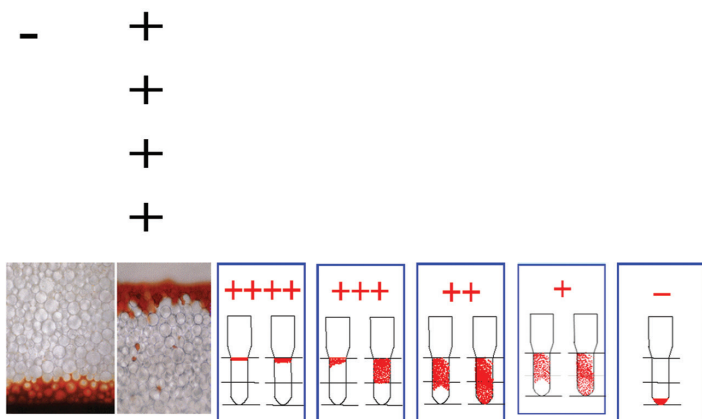


Рисунок 2.3 – Интерпретация результатов в гелевой методике

Размер частиц геля позволяет достичь наилучших результатов чувствительности и специфичности. А его прозрачность делает считывание результатов более надежным и позволяет интерпретировать самые сложные диагностические случаи.

Диагностическая система может быть использована для проведения всего спектра иммуногематологических исследований, основанных на реакции гемагглютинации, включая **ABO/Rh типирование эритроцитов; типирование антигенов эритроцитов** других систем; **скрининг** и идентификацию **антител (прямая и непрямая реакция Кумбса)**; спектр реакций на **совместимость** крови донора и реципиента, диагностика посттрансфузионных **осложнений** и др.

Процедура прочтения результатов, полученных на диагностических картах (рис. 2.4), компьютеризирована. Производится автоматическое прочтение ID-карт, анализируется результат исследования и выдается на дисплей компьютера

в графическом виде с воспроизведением внешнего вида микропробирок, а также текстом ответа. Это позволяет получать реальный юридический документ, который может вклеиваться в историю болезни или карту донора и выдаваться пациенту.

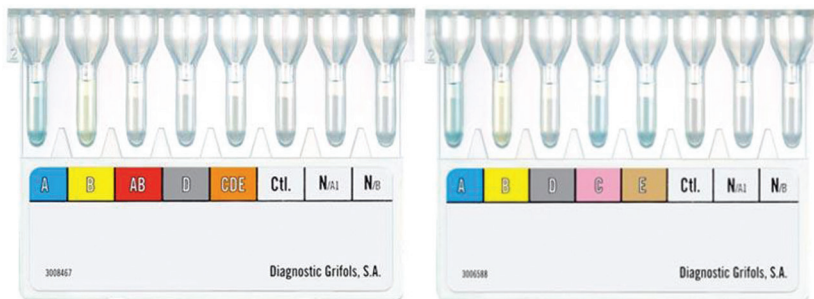


Рисунок 2.4 – Внешний вид гелевой диагностической карты

Преимущества использования гелевой технологии

- Минимальное количество крови для проведения исследований (10-50 мкл). Это особенно удобно при исследовании крови новорожденных, людей пожилого возраста и онкологических больных. Используя указанное количество крови, можно дать полное заключение о группе крови, резус-принадлежности с развернутыми результатами типирования, а также о наличии антител к антигенам эритроцитов.
 - Для исследования пригодна как кровь, взятая в сухую пробирку, так и с добавлением любого антикоагулянта.
 - Экономия времени.
 - Не требуется трудоемкая процедура отмывания эритроцитов при проведении теста Кумбса.
 - Закрытая система диагностических карт уменьшает риск заражения медперсонала во время работы с кровью.

- Компьютерная обработка результатов сводит к минимуму ошибки, дает юридическое заключение с наглядным отражением результата исследования.
- Высокая чувствительность тестов позволяет выявлять слабые варианты антигенов и антител, а также посттрансфузионные и посттрансплантационные химеры.
- Слабые варианты антигенов эритроцитов D_c, C_w выявляются без антиглобулинового теста, сразу при первичном определении.
- Появляется возможность автоматизации лабораторных исследований.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ КРОВИ И ПОКАЗАНИЯ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ

Трансфузионная терапия в прошлом в основном полагалась на использование цельной крови. При переливании цельной консервированной крови, особенно длительных (более 7 суток) сроков хранения, реципиент получал наряду с необходимыми ему компонентами функционально неполноценные тромбоциты, продукты распада лейкоцитов, антитела и антигены, которые могли быть причиной посттрансфузионных реакций и осложнений. Хотя в отдельных и очень редких случаях (массивная кровопотеря, при отсутствии кровезаменителей или компонентов крови, обменные переливания крови при гемолитической болезни новорожденных, аутокровь при интраоперационной нормоволемической гемодилюции) все еще используется цельная кровь, современная трансфузионная медицина делает упор на использование отдельных компонентов в соответствии с общепринятыми клиническими показаниями.

Компоненты – это основные составные части крови, которые получают фильтрацией, центрифугированием и замораживанием в соответствии с общепринятыми методами. В настоящее время используются автоматические сепараторы крови, позволяющие извлекать из периферической крови отдельно клеточные элементы (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, стволовые клетки) и плазму. После получения необходимого компонента аппарат в автоматическом режиме по специальной программе возвращает донору оставшиеся после фракционирования элементы крови. Возможность применения отдельных компонентов крови позволяет проводить целенаправленную трансфузионную терапию.

Пластикатные полимерные контейнеры, используемые при заготовке и хранении компонентов крови, существенно упростили приготовление высококачественных компонентов крови без их разрушения. Конструкция контейнеров и их соединений, поддержание замкнутой системы при фракционировании крови обеспечивают стерильную заготовку нужных компонентов.

Показания к переливанию крови и ее компонентов должны быть основаны на тщательной оценке клинических и лабораторных данных, указывающих на то, что переливание необходимо для спасения жизни или для предотвращения серьезных осложнений заболевания.

Цельная консервированная кровь для переливания заготавливается от донора в контейнер, содержащий гемоконсервант, который обычно содержит цитрат натрия (связывает ионы кальция, что предупреждает развитие первого этапа свертывания крови – образование тромбина) и компоненты питания клеток крови, такие как глюкоза, фосфат, аденин. Для консервирования крови используют консерванты, определяющие срок хранения крови:

CPD – citrate-phosphate-dextrose (ЦФД) – 28 дней,

CPDA – citrate-phosphate-dextrose-adenin (ЦФДА), CPDA-1(ЦФДА-1) – 35 дней,

ГГЦ (глюгицир) – 21 день,

ЦФГ (цитроглюкофосфат) – 21 день,

Фаглюцид – 50 дней.

Свежевзятая цельная кровь сохраняет все свои свойства в течение ограниченного промежутка времени. Быстрый распад фактора VIII, лейкоцитов и тромбоцитов делает цельную кровь непригодным продуктом для лечения нарушений гемостаза после хранения более 24 часов. При дальнейшем хранении происходит ряд изменений, таких как увеличение сродства к кислороду (oxygen affinity) и потеря

жизнеспособности эритроцитами, разрушение и снижение активности факторов свертывания VIII и V, утрата жизнеспособности и функции тромбоцитами, образование микроагрегатов, высвобождение внутриклеточного содержимого вроде калия или протеаз лейкоцитов и активация содержащихся в плазме факторов, таких как калликреин.

Цельная кровь в основном используется как исходный материал для приготовления компонентов крови. Согласно отраслевому классификатору «Консервированная кровь человека и ее компоненты», утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 31.01.02 г. N 25 выделяют следующие типы компонентов донорской крови:

- переносчики газов крови (эритроцитсодержащие среды);
- корректоры плазменно-коагуляционного гемостаза (свежезамороженная плазма);
- корректоры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитный концентрат);
- компоненты крови для иммунозаместительной терапии (лейкоцитный концентрат).

3.1. Переливание переносчиков газов крови

В лечебной практике может применяться эритроцитная масса и эритроцитная взвесь нескольких видов в зависимости от метода заготовки и показаний к применению.

Эритроцитная масса (ЭМ) – компонент, получаемый после разделения цельной крови методом центрифугирования и удаления части плазмы. Основная гемотрансфузионная среда, гематокрит которой не выше 80%. В зависимости от консерванта, используемого при заготовке крови, сроки годности эритроцитной массы в условиях температурного режима +2 – +6° С составляют от 21 до 42 дней.

Эритроцитная масса фенотипированная (трансфузионная среда с использованием эритроцитов донора, фенотипи-

рованных по 10 антигенам – A, B, D, C, c, E, e, Cw, K, k). Назначается с целью предупреждения аллоиммунизации к антигенам эритроцитов. Переливание фенотипированной эритроцитной массы показано детям до 18 лет, женщинам детородного возраста и беременным, реципиентам с отягощенным трансфузионным анамнезом, имеющим антитела к антигенам эритроцитов, реципиентам, нуждающимся в многократных (повторных) трансфузиях компонентов донорской крови (кардиохирургия, трансплантология, ортопедия, онкология, онкогематология, травматология, гематология). Фенотип реципиента определяется перед первой трансфузией.

Эритроцитная масса, фильтрованная – гемокомпонент, получаемый в результате проведения эритроцитной массы через специальные лейкоцитарные фильтры. Лейкофильтрация позволяет:

- снизить частоту фебрильных негемолитических посттрансфузионных реакций;
- снизить вероятность HLA-сенсibilизации, тем самым предотвратить синдром острого повреждения легких в результате гемотрансфузии (клиника респираторного дистресс-синдрома);
- устранить микросгустки;
- увеличить сроки хранения, т. к. лейкоциты при хранении выделяют в среду биологически активные вещества, увеличивающие проницаемость клеточной мембраны, что приводит к росту концентрации ионов K^+ , снижению pH, разрушению эритроцитов и выходу свободного гемоглобина;
- устранить основной вектор переноса гемотрансмиссивных вирусов.

Эритроцитная масса с удаленным лейкоцитарным слоем. После центрифугирования удаляют из дозы крови плазму и 40-60 мл лейкоцитарного слоя в условиях замкнутой системы полимерных контейнеров. Плазму

возвращают в дозу эритроцитов в количестве, достаточном, чтобы обеспечить гематокрит 0,65-0,75. Кроме невозможности устранения микросгустков, эритроцитная масса с удаленным лейкотромбоцитарным слоем обладает теми же преимуществами, что и эритроцитная масса, фильтрованная.

Эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). После центрифугирования консервированной крови лейкотромбоцитарный слой снимается с применением оптических автоматизированных систем (ОПТИПРЕСС). Учитывая преимущества данной гемотрансфузионной среды, переливание ее показано больным с наличием или подозрением на наличие антител к лейкоцитам и тромбоцитам, а также при необходимости длительной трансфузионной терапии с целью профилактики аллоиммунизации лейкоцитарными антигенами и рефрактерности к повторным переливаниям тромбоцитов.

Если к эритроцитной массе добавить физиологический раствор NaCl 0,9% или раствор с субстратами энергетического метаболизма (суспенсирующий или ресуспенсирующий растворы), то такой компонент будет называться эритроцитной взвесью.

Эритроцитная взвесь с ресуспенсирующим раствором, фильтрованная, – это добавление к эритроцитной массе фильтрованной ресуспенсирующего раствора Adsol или SAGM. Такой эритроцитсодержащий гемокомпонент обладает преимуществами и эритроцитной массы фильтрованной, и эритроцитной взвеси, а срок хранения увеличивается до 42 суток.

Эритроцитная взвесь с физиологическим раствором (отмытые эритроциты) – представляет собой трансфузионную среду, освобожденную не только от лейкоцитов и тромбоцитов, но и от белков плазмы, гемоконсерванта путем серийного центрифугирования и повторного 3-5-кратного от-

мывания эритроцитной массы. Переливание показано больным, имеющим в анамнезе посттрансфузионные реакции негемолитического типа, а также лицам, сенсibilизированным к антигенам лейкоцитов и тромбоцитов, белкам плазмы. Срок хранения эритроцитной взвеси с физиологическим раствором при температуре +4° С – 24 часа с момента заготовки.

Эритроцитная взвесь, размороженная и отмытая, – в настоящее время существует несколько методик криоконсервирования эритроцитной массы с использованием криозащитных растворов, позволяющих сохранять ее достаточно продолжительное время. Метод замораживания и хранения эритроцитов при низких температурах позволяет получить после размораживания и отмывания функционально полноценные эритроциты. Для предотвращения гибели или повреждения клеток при замораживании к ним в определенных соотношениях добавляют специальные химические агенты (криопротекторы, например, глицерин), которые при оттаивании эритроцитов должны быть удалены. Как правило, к замораживанию подготавливают ЭМ малых сроков хранения (не более 5-6 суток). В замороженном состоянии эритроциты могут находиться до 10 лет. Метод криоконсервации позволяет сохранять запасы редких групп крови, проводить карантинизацию (контрольные анализы на ВИЧ, вирусные гепатиты через 6 месяцев). После оттаивания эритроцитную массу отмывают специальными растворами от глицерина и ресуспензируют в физиологическом растворе. Поскольку часть процедур при приготовлении отмытых размороженных эритроцитов происходит в условиях разгерметизации стерильных систем, то срок хранения готовой продукции – не более 24 ч при +2 – +6° С. Криоконсервирование эритроцитов позволяет проводить аутодонорство компонентов крови.

Показания для переливания переносчиков газов крови.

Введение донорских переносчиков газов крови направлено на восполнение объема циркулирующих эритроцитов и

поддержание нормальной кислородтранспортной функции крови при острой и хронической анемии.

Пациенты с кровопотерей до 20% объема циркулирующей крови очень редко нуждаются в трансфузиях переносчиков газов крови. Особенно опасно стремление к полному замещению объема потерянных эритроцитов. Показанием к переливанию переносчиков газов крови являются состояния, опасные для жизни больного, связанные с массивной кровопотерей и невозможностью их коррекции другими способами. Объективным критерием такого состояния является **потеря 25-30% ОЦК**, сопровождающаяся снижением уровня **гемоглобина ниже 70-80 г/л** и **гематокрита ниже 25%** и возникновением **циркуляторных нарушений**.

Однако острая массивная кровопотеря в первые часы обычно не сопровождается значительным падением концентрации гемоглобина, поэтому его «высокий» уровень не может служить причиной для отказа от гемотрансфузии. Клиническая картина, указывающая на выраженное снижение объема циркулирующей крови и проявляющаяся падением артериального давления, тахикардией, бледностью кожи, слизистых, особенно конъюнктив, запустением вен, одышкой, является основой для переливания крови, не дожидаясь снижения гемоглобина до критического уровня.

При больших кровопотерях на первом этапе целью трансфузионной терапии является быстрое восстановление внутрисосудистого объема для обеспечения нормальной перфузии органов, что в остром периоде более важно, чем увеличение числа циркулирующих эритроцитов.

В данной ситуации необходимо незамедлительное введение солевых растворов, коллоидных кровезаменителей или альбумина, свежезамороженной плазмы с последующим включением в программу трансфузионной терапии, переливания переносчиков газов крови.

Еще более строгими являются показания к переливанию донорских эритроцитов при хронической анемии.

Для пациентов с хроническим течением анемии важнейшим является ликвидация причины, вызвавшей анемию, т. е. проведение патогенетической терапии (препараты железа, фолиевой кислоты, витамин В₁₂, десмопрессин, аprotинин, назначение биологического стимулятора эритропоэза – эритропоэтина), а не восстановление уровня гемоглобина с помощью трансфузий эритроцитсодержащих сред. Лишь после того, как использованы все методы и средства для ликвидации анемии, а у больного сохраняются выраженные клинические проявления гипоксии, осуществляется трансфузия переносчиков газов крови, что можно назвать последним рубежом терапии.

У данной категории больных наблюдается развитие компенсаторных механизмов: увеличение сердечного выброса, сдвиг вправо кривой диссоциации оксигемоглобина, вследствие чего увеличивается отдача кислорода в тканях, уменьшение физической активности, увеличение частоты дыхания.

При назначении трансфузии переносчиков газов крови больным с хроническими формами анемии необходимо принимать во внимание следующие положения:

- установить клинические симптомы, обусловленные анемией, динамика которых будет являться критерием эффективности проведения трансфузии;
- не назначать переливание переносчиков газов крови, ориентируясь только на уровень гемоглобина, т. к. он колеблется в зависимости от объема переливаемых растворов, диуреза, степени сердечной компенсации.

При сочетании сердечной недостаточности и анемии трансфузии должны быть осторожными из-за опасности развития гиперволемии вследствие увеличения объема

циркулирующей плазмы. Скорость введения трансфузионных сред (эритроцитных компонентов) не должна превышать 1-2 мл/кг массы тела в час, с возможным назначением диуретиков перед трансфузией.

3.2. Переливание корректоров плазменно-коагуляционного гемостаза

Свежезамороженная плазма (СЗП) – это компонент донорской крови, полученной в течение 4-6 часов после эксфузии крови методом центрифугирования или афереза с последующим «шоковым» замораживанием при температуре -70°C . При этом сохраняются в функциональном состоянии лабильные плазменные факторы свертывания. СЗП – это сырье для приготовления продуктов фракционирования. Хранится она при температуре -30°C в течение 2 лет.

В основном применяется **свежезамороженная плазма, карантинизированная**. СЗП после 6-месячного срока хранения и получения отрицательных результатов при повторном тестировании доноров на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С считается карантинизированной.

Донорская СЗП должна быть той же группы по системе АВ0, что и у реципиента. При ее переливании врач, осуществляющий трансфузию, обязан определить группу крови реципиента по системе АВ0. Антигены эритроцитов С, с, Е, е, Сw, К, к и резус-принадлежность плазмы при этом не учитываются. При переливании свежезамороженной плазмы объемом более 1 л соответствие донора и реципиента по антигену D должно быть обязательным. В экстренной ситуации при отсутствии однокрупной СЗП допускается переливание свежезамороженной плазмы АВ(IV) реципиенту с любой группой крови.

СЗП используется при нарушениях системы свертывания, особенно в тех ситуациях, когда есть дефицит системы свертывания по нескольким факторам:

- острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), осложняющий течение шоков различного генеза (септического, геморрагического, гемолитического) или вызванный другими причинами (эмболия околоплодными водами, краш-синдром, тяжелая травма с разможением тканей, обширные хирургические операции, особенно на легких, сосудах, головном мозге, простате), синдром массивных трансфузий. Показано введение не менее 1000 мл СЗП, одновременно контролируются гемодинамические показатели и ЦВД;

- острая массивная кровопотеря (более 30% ОЦК) с развитием геморрагического шока и ДВС-синдрома (количество переливаемой СЗП должно составлять не менее 25-30% всего объема переливаемых компонентов крови, назначаемых для восполнения кровопотери, т. е. не менее 800-1000 мл);

- болезни печени, сопровождающиеся снижением продукции плазменных факторов свертывания и, соответственно, их дефицитом в циркуляции (острый фульминантный гепатит, цирроз печени). Показано переливание СЗП из расчета 15 мл/кг массы тела с последующим через 4-8 часов, повторным переливанием СЗП в меньшем объеме 5-10 мл/кг;

- передозировка антикоагулянтов непрямого действия;
- при выполнении терапевтического плазмафереза у больных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (болезнь Мошковиц), тяжелых отравлениях, сепсисе, острым ДВС-синдроме;

- коагулопатии, обусловленные дефицитом плазменных факторов свертывающей системы.

Не следует использовать СЗП просто для возмещения объема циркулирующей крови или для целей парентерального

питания. С большой осторожностью следует назначать переливание СЗП у лиц с отягощенным трансфузионным анамнезом, при наличии застойной сердечной недостаточности. Необходимо помнить, что с плазмой может передаваться большинство инфекций, присутствующих в цельной крови.

Переливание СЗП может осуществляться струйно или капельно. При остром ДВС-синдроме с выраженными геморрагическими проявлениями трансфузия СЗП выполняется только струйно.

СЗП размораживают на водяной бане, при температуре $+37^{\circ}\text{C}$, до полного оттаивания, под контролем термометра или размораживают в специальных размораживателях плазмы. Используется в течение часа после размораживания. Обязательно проводится биологическая проба, как и при переливании эритроцитсодержащих компонентов. Введение плазмы не должно продолжаться более 4 часов. Повторное замораживание плазмы не разрешается. При отсутствии потребности в размороженной плазме ее можно хранить в холодильнике при температуре $+2 - 6^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов.

Реже используются **свежезамороженная плазма, вирусинактивированная** и **свежезамороженная плазма, обесцвеченная лейкоцитами**.

В детской практике СЗП переливается с целью устранения дефицита плазменных факторов свертывания, при коагулопатиях, при острой массивной кровопотере (более 20% ОЦК) и при выполнении терапевтического плазмафереза. Не допускается переливание свежезамороженной плазмы вирусинактивированной детям, находящимся на фототерапии.

3.3. Переливание корректоров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Тромбоцитный концентрат. Стандартный тромбоцитный концентрат получают из одной дозы консервированной крови объемом 450 мл. Он содержит не менее $55 \times 10^9 / \text{л}$ тромбоцитов. Такое количество считается одной единицей тромбоцитного концентрата, переливание которой должно увеличивать количество тромбоцитов в циркуляции реципиента с площадью поверхности тела 1,8 кв. м примерно на $5-10 \times 10^9 / \text{л}$ при отсутствии у него признаков кровотечения. Однако такая трансфузия не будет терапевтически эффективной при глубокой тромбоцитопении у больных с миелодепрессией, осложненной кровотечением.

Терапевтическая доза тромбоконцентрата – переливание не менее $50-70 \times 10^9 / \text{л}$ тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела или $200-250 \times 10^9 / \text{л}$ на 1 м^2 поверхности тела.

Следовательно, для взрослых реципиентов необходимое терапевтическое количество тромбоцитов должно составлять $300-500 \times 10^9 / \text{л}$. Такое количество тромбоцитов может быть получено от 6-10 доноров (тромбоцитный концентрат, пулированный, полидонорский). Использование метода Оптисистем (автоматические плазмаэкстракторы и особые контейнеры) позволяет получить пулированный (полидонорский) тромбоцитный концентрат более $300 \times 10^9 / \text{л}$ с минимальной примесью лейкоцитов.

Альтернативой этой методике является метод получения тромбоцитного концентрата от одного донора с помощью 4-кратного тромбоцитафереза с использованием рефрижераторных центрифуг и строенных пластикатных закрытых контейнеров. В этом случае можно получить от одного донора до $300 \times 10^9 / \text{л}$ тромбоцитов.

Наибольшее количество тромбоцитов ($800-900 \times 10^9 / \text{л}$) можно получить при проведении тромбоцитафереза у одного донора с помощью сепараторов клеток крови, работающих в автоматическом режиме в постоянном потоке крови. Использование тромбоцитного концентрата от одного донора в лечебной дозе обеспечивает более эффективную вирусную и иммунологическую безопасность гемотрансфузии.

При любом способе получения тромбоцитов в тромбоцитном концентрате всегда присутствует примесь эритроцитов и лейкоцитов. Чтобы удалить данные клетки крови из тромбоконцентрата, его подвергают мягкому центрифугированию (178 g) в течение 3 минут. Такая методика позволяет «отмыть» почти 96% имевшихся в тромбоцитном концентрате лейкоцитов, но при этом теряется около 20% тромбоцитов. В настоящее время применяются специальные фильтры, удаляющие лейкоциты из концентрата тромбоцитов непосредственно во время переливания реципиенту, что существенно повышает эффективность заместительной терапии тромбоцитами.

Решение о необходимости переливания тромбоцитов принимает лечащий врач на основании анализа клинической картины, причин тромбоцитопении, степени ее выраженности и локализации кровотечения, учитывая объем и тяжесть предстоящей операции. Низкая концентрация тромбоцитов без клинических проявлений не может служить основанием для их переливания. Ориентиром для проведения **трансфузии тромбоцитов** может считаться **тромбоцитопения на уровне $20 \times 10^9 / \text{л}$** (норма – $180-320 \times 10^9 / \text{л}$) с клинически выраженными **проявлениями геморрагического синдрома** ввиду дефицита тромбоцитов (ДВС-синдром, при массивных кровотечениях, операциях, родах, синдроме массивных трансфузий, операции с использованием аппарата АИК).

При спленомегалии количество переливаемых тромбоцитов должно быть увеличено по сравнению с обычным на 40-60%, при инфекционных осложнениях – в среднем на 20%, при выраженном ДВС-синдроме, массивной кровопотере, явлениях аллоиммунизации – на 60-80%. Необходимую дозу тромбоцитов переливают в 2 приема с интервалом в 10-12 часов.

Переливание тромбоцитов не проводится при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев жизненных показаний при развившемся кровотечении.

Переливание тромбоцитного концентрата стало в последние годы обязательным условием программной терапии опухолей системы крови, апластической анемии, проведения трансплантации костного мозга. Профилактическое переливание тромбоцитного концентрата обязательно при наличии у реципиентов агранулоцитоза и ДВС-синдрома, осложненных сепсисом. Все прочие случаи являются относительными и зависят от клинического состояния больного.

Клиническими критериями эффективности переливания тромбоцитов являются прекращение спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых оболочках. Лабораторными признаками эффективности проводимой трансфузии являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов через 1 час после проведения трансфузии и превышение их исходного уровня через 18-24 часа.

При переливании тромбоцитного концентрата врач определяет группу крови по системе АВ0 и резус-принадлежность реципиента. Антигены эритроцитов С, с, Е, е, Сw, К, k при этом не учитываются. Группа крови и резус-принадлежность донора устанавливается по маркировке на контейнере с компонентом крови. Пробы на индивидуальную совместимость не проводятся. Тромбоцитный концентрат должен быть совместим по антигенам АВ0. Несовместимость по системе

ABO снижает эффективность донорских тромбоцитов. В экстренных случаях при отсутствии одноклассных тромбоцитов допускается переливание тромбоцитов 0(I) группы реципиентам других групп крови. При многократных переливаниях тромбоконцентрата (6-8 переливаний) у некоторых больных наблюдается рефрактерность (отсутствие прироста тромбоцитов и гемостатического эффекта), связанная с состоянием аллоиммунизации.

Для лечения иммунизированных больных с целью профилактики рефрактерности применяют тромбоциты, подобранные по гистолейкоцитарным (HLA) или/и специфическим антигенам тромбоцитов (HPA).

Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» тромбоциты перед переливанием облучаются в дозе от 25 до 50 Грей. Для повышения безопасности трансфузий тромбоцитов переливаются тромбоциты, обедненные лейкоцитами, вирус инактивированные.

Срок хранения тромбоцитного концентрата – до 5 суток в перемешивателе тромбоцитов с инкубатором при температуре +22° С.

При введении в тромбоцитный концентрат средств, инактивирующих патогены, срок его хранения удлиняется до 7 суток при соблюдении тех же условий хранения. Доказана эффективность системы в инактивации широкого спектра бактерий, вирусов, простейших и лейкоцитов донорской крови.

3.4. Переливание компонентов крови для иммунозаместительной терапии

Лейкоцитный концентрат представляет собой компонент крови с высокой концентрацией гранулоцитов и лим-

фоцитов с примесью тромбоцитов и эритроцитов. Получают от доноров методом гранулоцитафереза. Основная функция гранулоцитов – фагоцитоз бактерий.

Цель переливания гранулоцитов – обеспечить адекватное количество клеток больному с нейтропенией для лечения инфекции.

Взрослая терапевтическая доза аферезных гранулоцитов содержит $1,5-3,0 \times 10^8$ гранулоцитов на 1 кг веса тела реципиента. Аферезные гранулоциты перед переливанием облучаются в дозе от 25 до 50 Грей, и их переливают сразу после их заготовки.

Основным **показанием** к назначению переливания лейкоцитного концентрата является **снижение** абсолютного количества **гранулоцитов** у реципиента **менее $0,5 \times 10^9$ /л** при наличии **неконтролируемой антибактериальной терапии инфекции**. Эффективно использование трансфузий лейкоконцентрата при сепсисе новорожденного, также неконтролируемого антибактериальной терапией.

Предтрансфузионное тестирование аналогично таковому при переливании переносчиков газов крови.

Обязательна совместимость по системам АВО и Rh. Совместимость по гистолейкоцитарным антигенам обеспечивает лучший ответ на трансфузию, особенно у больных с выявленными антителами системы HLA.

Этот компонент нельзя хранить и надо переливать как можно быстрее. Переливается концентрат лейкоцитов через обычное устройство для внутривенного переливания крови и ее компонентов с фильтром. Объем лейкоцитного концентрата обычно находится в пределах 200-400 мл, в педиатрической практике он должен быть уменьшен с целью избежания волемической перегрузки.

Перелитые лейкоциты быстро покидают сосудистое русло и мигрируют в очаг воспаления.

Лучшим показателем терапевтического эффекта перелитых лейкоцитов является динамика клинической картины: снижение температуры тела, уменьшение интоксикации и физикальных проявлений воспаления, улучшение рентгенологической картины в легких при наличии пневмонии, стабилизация ранее нарушенных органных функций.

Переливание лейкоцитов с профилактической целью не нашло применения, т. к. побочные эффекты превосходят ожидаемый положительный результат.

Переливание компонентов крови является потенциально опасным способом коррекции и замещения их дефицита. Медицинский персонал, проводящий трансфузионную терапию компонентами крови, обязан знать возможные осложнения, уведомлять пациента о возможности их развития, уметь их предупреждать и лечить.

3.5. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) – это незрелые клетки-предшественники, которые впоследствии развиваются в три основных типа кровяных клеток – лейкоциты, эритроциты и тромбоциты.

В настоящее время существуют **3 основных источника гемопоэтических стволовых клеток:**

- 1. Костный мозг** – выделение ГСК производится под общей анестезией путем множественных пункций подвздошных костей таза, иногда грудины. Обычно извлекают около 1 л костного мозга.
- 2. Периферическая кровь** – получение ГСК методом афереза, который проводится после химиотерапии или введения специальных препаратов, стимулирую-

щих выброс ГСК из костного мозга в периферическую кровь. В ходе этого процесса кровь из вены на одной руке проходит через специальный прибор для сепарации гемопоэтических стволовых клеток и возвращается в кровяное русло через вену на другой руке. Нужно провести 5-6 часов в относительно неподвижном состоянии, но нет необходимости ни в госпитализации, ни в анестезии. Восстановление взятых клеток проходит за 7-10 дней. Вся процедура продолжается около 3-4 часов и абсолютно безболезненна.

- 3. Пуповинная кровь** – забор крови осуществляется из пуповины при рождении ребенка, далее происходит выделение ГСК, криоконсервирование материала и длительное хранение в криогенном хранилище банка стволовых клеток.

Целью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является:

- восстановление кроветворения после высокодозной химио- и лучевой терапии при злокачественных опухолях;
- восстановление системы гемопоэза при заболеваниях неопухолевой природы.

Какой бы источник не использовался, гемопоэтические стволовые клетки выводятся в организм пациента после проведения высокодозной химиотерапии или лучевой терапии, призванной полностью уничтожить опухолевые клетки больного.

Предтрансплантационная химиотерапия уничтожает также иммунную систему пациента, которую вводимые клетки должны восстановить.

На современном этапе основным условием при трансплантации ГСК является HLA-идентичность между донором и реципиентом. Теоретическая вероятность найти в одной семье идентичного донора для больного реципиента равна 25%.

При трансплантации солидных органов (почки, сердце, печень) иммунологический конфликт, связанный с гистосовместимостью, развивается в одном направлении: иммунная система реципиента «хозяина» стремится отторгнуть генетически чужеродную ткань, в которой нет иммунокомпетентных клеток.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – более сложный вид пересадок, т. к. в случае приживания иммунокомпетентной ткани развивается иммунологический конфликт в двух направлениях: «хозяин против трансплантата (ХПТ)» и «трансплантат против хозяина (ТПХ)».

Таким образом, **трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и пуповинной крови сегодня является признанным и широко используемым в мире методом терапии онкогематологических заболеваний и некоторых состояний, связанных с дефицитом кроветворения и иммуногенеза.**

3.6. Правила переливания компонентов крови

1. Компоненты крови переливаются только с письменного согласия больного или законного его представителя. (По жизненным показаниям решение принимается консилиумом врачей или дежурным врачом с обязательным отражением показаний в истории болезни.)
2. Перед переливанием контейнер с трансфузионной средой (эритрокомпоненты) извлекают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре (+22 – +24° С в течение 30 минут) или согревают в специальном аппарате для подготовки гемотрансфузионных сред к проведению трансфузии.
3. Быстрое переливание холодной крови (компонентов) может быть опасным.

4. Замороженные образцы следует переносить очень осторожно, так как контейнеры могут быть хрупкими и легко ломаются при низких температурах.
5. Контейнеры с повреждениями использовать нельзя.
6. Для трансфузий всех гемокомпонентов используются системы однократного применения с фильтром.
7. Гемокомпоненты переливаются совместимые по системам АВО и Rh-Нr и Келл (Обязательный контроль группы крови больного и донора, резус-фактора и проведение проб на индивидуальную и биологическую совместимость перед каждой трансфузией).
8. **Биологическая проба** проводится независимо от объема гемотрансфузионной среды и скорости ее введения, с каждой дозой компонента. Экстренность трансфузии не освобождает от выполнения биологической пробы. Подобранные и фенотипированные компоненты переливаются также с обязательным проведением биопробы. Правильное ее выполнение обеспечивает безопасность трансфузии.
9. Запрещено введение в контейнер с компонентом крови каких-либо других медикаментов или растворов, кроме стерильного 0,9% раствора хлорида натрия непосредственно перед трансфузией.
10. Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов, получающих иммуносупрессивную терапию, детей с выраженным синдромом иммунной недостаточности, новорожденных с низкой массой тела, при внутриутробных переливаниях, а также при родственном переливании эритроцитсодержащих компонентов крови, последние подвергаются рентгеновскому или гамма-облучению в дозе от 25 до 50 Грей (не позднее 14 дней с момента

получения). Хранение облученных эритроцитсодержащих компонентов (эритроцитная масса, эритроцитная взвесь, отмывые эритроциты), за исключением эритроцитной взвеси, обедненной лейкоцитами, до переливания новорожденным и детям раннего возраста не должно превышать 48 часов, а до переливания взрослому реципиенту не должно превышать 28 дней с момента заготовки компонента.

11. Запрещается трансфузия компонентов крови нескольким реципиентам из одного контейнера.
12. Запрещается трансфузия донорской крови или ее компонентов, не обследованной на маркеры вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С, возбудителя сифилиса, группу крови по системе АВ0 и резус-принадлежность.
13. При трансфузии компонентов крови, не подвергнутых лейкоредукции, используются устройства однократного применения со встроенным микрофильтром, обеспечивающим удаление микроагрегатов диаметром более 30 мкм.
14. При множественных трансфузиях у лиц с отягощенным трансфузионным анамнезом трансфузия проводится с использованием лейкоцитарных фильтров.
15. Скорость переливания должна соответствовать норме введения препарата, увеличивать скорость введения, использовать нагнетатели для повышения давления в контейнере категорически запрещено.
16. После проведения гемотрансфузии за больным устанавливается пристальное наблюдение.

3.7. Особенности гемотранфузионной терапии в педиатрии

3.7.1. Внутриутробное переливание крови

Внутриутробная гемотранфузия – современный метод лечения гемолитической болезни у плода (ГБП).

Гемолитическая болезнь (ГБ) плода и новорожденно-го (фетальный эритроblastоз) – патология, связанная с иммуноконфликтной реакцией между организмом матери и плода, являющаяся одной из причин гибели плода и новорожденного. Основной причиной развития ГБ являются резус-конфликт и несовместимость по АВ0-системе.

Резус-несовместимость встречается в 9,5% случаев всех браков. Из всех резус-сенсibilизированных женщин в 40-50% случаев у плода либо развивается легкая степень ГБ, либо не возникает вообще. У 25-30% новорожденных ГБ требует лечения в раннем неонатальном периоде, и только у 20-25% формируется тяжелая анемия, требующая инвазивных методов терапии и досрочного родоразрешения.

Современные методы лечения ГБ, в том числе внутриутробное переливание донорских эритроцитов плоду, являются, по сути, единственной возможностью доносить и родить ребенка с тяжелыми формами гемолитической болезни новорожденного (ГБН). К сенсibilизации организма по резус-фактору приводят не только роды, но и самопроизвольное или искусственное прерывание беременности, переливание крови без учета резус-принадлежности, кровотечения, инвазивные манипуляции во время беременности (в том числе инвазивная пренатальная диагностика).

Внутриутробное переливание (ВУП) донорской крови плоду проводится в связи с наличием тяжелой **гемолитической болезни** (отечной или тяжелой желтушно-анемической

формы) у **плода**. Оценка тяжести ГБП осуществляется по данным титра антирезус-антител в крови у матери, данным УЗИ. У таких беременных для диагностики состояния плода в ряде случаев необходимо использовать **кордоцентез** (пункция вены пуповины), который позволяет определить в крови плода группу крови, резус-фактор, гемоглобин, гематокрит, а также исследовать газовый состав и кислородное основное состояние крови. Технические условия для выполнения операции ВУП возникают после 18-20 недель на базе стационара. Переливание заключается в пункции полости матки и плодного пузыря иглой через заднюю брюшную стенку под контролем УЗИ и последующей пункцией вены пуповины (кордоцентез). Донорские компоненты строго рассчитываются с учетом тяжести анемии и срока беременности. Переливаются только отмытые донорские эритроциты 0(I) группы резус-отрицательные, со сроком хранения не более 5 дней с момента заготовки компонента, совместимые с сывороткой матери и 10% раствором альбумина. Операция проводится под постоянным мониторингом сердечной деятельности плода путем **кардиотокографии (КТГ)** в течение 30 минут после процедуры и ежедневным контролем между переливаниями (КТГ, доплеровское исследование средней мозговой артерии). Трансфузии проводят с интервалом в 2-3 недели.

3.7.2. Гемотрансфузионная терапия в период новорожденности и детям в возрасте до четырех месяцев

Новорожденные отличаются не только от взрослых, но и от детей раннего возраста:

- они более чувствительны к гиповолемии, у них повышен риск развития аноксии и гипотермии;

- ОЦК новорожденных определяется исходя из расчета 85 мл/кг массы тела, гематокрит составляет 45-60%, количество эритроцитов равно $4,0-5,6 \times 10^{12}/л$;

- наличие фетального гемоглобина (60-80%) обуславливает высокое сродство к кислороду и уменьшение его отдачи в тканях;

- на низком уровне находятся некоторые плазменные факторы свертывания (II, VII, X), тогда как другие факторы (I, V, VIII, XIII), как и уровень тромбоцитов, определяются на том же уровне, что и у взрослых.

Для детей раннего возраста характерна иммуносупрессия.

Подбор донорских компонентов крови у детей, с подозрением или наличием ГБН осуществляется с учетом групповой принадлежности матери по АВ0 (табл. 3.1) и с совместимостью с сывороткой матери.

При переливании эритроцитсодержащих компонентов, не совпадающих с группой крови ребенка, используются отмытые и размороженные эритроциты.

Тяжелая форма ГБН или гипербилирубинемия другого происхождения (ДВС-синдром, сепсис и др.) являются основанием для проведения **заменных переливаний крови**. При этом используются эритроцитсодержащие компоненты со сроком хранения не более 5 дней с момента заготовки. Донорская кровь переливается из расчета 160-170 мл/кг массы тела для доношенного ребенка и 170-180 мл/кг – для недоношенного.

Для лечения ГБН, обусловленной аллоиммунизацией новорожденных к антигену D системы резус, используют одногруппные резус-отрицательные эритроцитсодержащие компоненты и одногруппная резус-отрицательная свежемороженая плазма. При несовместимости по антигенам системы АВ0 переливают отмытые эритроциты или эритроцитную

взвесь и свежезамороженную плазму в соответствии с таблицей 3.1 и соответствующие резус-принадлежности и фенотипу ребенка. В случаях одновременной несовместимости по антигенам системы АВ0 и резус переливают отмытые эритроциты или эритроцитную взвесь 0(I) группы резус-отрицательные и свежезамороженную плазму АВ(IV) резус-отрицательную. При выявлении аллоиммунизации к другим редким антигенам эритроцитов, осуществляется индивидуальный подбор донорской крови.

Таблица 3.1 – Таблица подбора донорских компонентов крови по системе АВ0 для трансфузии детям до 4 месяцев жизни при наличии гемолитической болезни новорожденных или подозрении на нее

Мать	Ребенок	Переливаемый компонент	
		Эритроцитная масса или взвесь	Свежезамороженная плазма
0(I), A(II), B(III), AB(IV)	0(I)	0(I)	0(I), A(II), B(III), AB(IV)
0(I), B(III)	A(II)	0(I)	A(II), AB(IV)
A(II), AB(IV)	A(II)	0(I), A(II)	A(II), AB(IV)
0(I), A(II)	B(III)	0(I)	B(III), AB(IV)
B(III), AB(IV)	B(III)	0(I), B(III)	B(III), AB(IV)
0(I)	AB(IV)	0(I)	AB(IV)
A(II)	AB(IV)	0(I), A(II)	AB(IV)
B(III)	AB(IV)	0(I), B(III)	AB(IV)
AB(IV)	AB(IV)	0(I), B(III), A(II), AB(IV)	AB(IV)

Аллоиммунизированным реципиентам детского возраста при выявлении у них экстраагглютининов Анти- A_1 переливают эритроцитсодержащие компоненты, не содержащие антигена A_1 и одногруппную свежезамороженную плазму.

Ребенку, имеющему погруппу $A_2(II)$, переливают отмытые эритроциты 0(I) группы и свежемороженную плазму A(II). Реципиенту с подгруппой крови $A_2B(IV)$ переливают отмытые эритроциты 0(I) или B(III) группы и свежемороженную плазму AB(IV). HLA-иммунизированным детям проводится подбор доноров тромбоцитов по системе HLA.

3.7.3. Показания к трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у детей

Основанием для переливания донорских эритроцитсодержащих компонентов крови новорожденным и детям до четырех месяцев являются:

- необходимость поддержания гематокрита выше 40% при оперативном лечении детей с тяжелой сердечно-легочной патологией;
- при умеренно выраженной сердечно-легочной патологии уровень гематокрита должен быть выше 30%;
- при проведении небольших плановых операций у стабильных новорожденных уровень гематокрита должен поддерживаться не менее 25%.

Детям старше 4 месяцев переливание эритроцитсодержащих компонентов показано:

- при острой кровопотере, не корригируемой переливанием солевых растворов или коллоидов, т. е. при продолжающихся проявлениях гиповолемического синдрома, у детей до 1 года при уровне гемоглобина менее 85 г/л, а у детей старшего возраста – при уровне гемоглобина менее 70 г/л;
- наличие предоперационной анемии (уровень гемоглобина менее 130 г/л);
- интраоперационной кровопотере более 15% ОЦК;
- послеоперационном уровне гемоглобина ниже 80 г/л и

клинически выраженных признаках анемического синдрома;

- наличие сопутствующих тяжелых заболеваний легких, требующих искусственной вентиляции у больных с уровнем гемоглобина менее 130 г/л;

- хронической анемии, обусловленной каким-либо основным заболеванием, при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, не корригируемом патогенетической медикаментозной терапией или при уровне гемоглобина менее 100 г/л и клинических проявлениях анемии.

У новорожденного, нуждающегося в гемотрансфузии, при поступлении в стационар, врачом отделения (как и у взрослых) проводится **первичное** определение группы крови и резус-принадлежности. **Подтверждающее** определение группы крови АВ0 и резус-принадлежности, фенотипирование по другим антигенам эритроцитов: С, с, Е, е, Сw, К, k и выявление антиэритроцитарных антител проводится в клиничко-диагностической лаборатории.

Группа крови определяется по цоликлонам анти-А и анти-В. У детей старше 4 месяцев группа крови определяется перекрестным методом и использованием цоликлонов анти-А, анти-В и стандартных эритроцитов 0(I), А(II) и В(III) групп. Определение резус-принадлежности (антиген D) проводится с использованием моноклонального антитела анти-D. Выявление антигенов эритроцитов С, с, Е, е, Сw, К, k проводится с применением соответствующих антител. Скрининг антиэритроцитарных антител проводится непрямым антиглобулиновым тестом с использованием панели стандартных эритроцитов, состоящей не менее чем из 3 образцов клеток, которые в совокупности содержат клинически значимые антигены: С, с, Е, е, Сw, К, k, Fya, Fyb, Lua, Lub, Jka, Jkb. При выявлении у ребенка антиэритроцитарных антител осуществляется **индивидуальный подбор** доноров эритроцит-содержащих компонентов в клиничко-диагностической лабо-

ратории с проведением непрямого антиглобулинового теста.

У новорожденных в день трансфузии донорских компонентов крови (не ранее чем за 24 часа до переливания) из вены производится забор крови не более 1,5 мл в пробирку без антикоагулянта для проведения контрольных исследований и проб на совместимость. На пробирке указываются фамилия и инициалы ребенка (в первые часы жизни ребенка-реципиента указываются фамилия и инициалы матери), номер медицинской карты, наименование отделения, группа крови и резус-принадлежность, дата взятия крови.

Отличительные особенности физиологии новорожденных диктуют особые правила проведения им трансфузий:

- **все трансфузии новорожденным рассматриваются как массивные**, учитывая высокую их чувствительность к гипотермии, резким колебаниям кислотно-щелочного равновесия, ионного состава крови;

- все трансфузии новорожденным должны проводиться под строжайшим контролем, как объема перелитых эритроцитсодержащих трансфузионных сред, так и объема крови, взятой на анализы;

- объем трансфузии определяется из расчета 10-15 мл на 1 кг массы тела;

- предпочтительно использовать эритроцитсодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (**эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты**);

- для трансфузии используют эритроцитсодержащие компоненты со **сроком хранения не более 10 дней** с момента заготовки;

- **скорость переливания** эритроцитсодержащих сред не должна превышать **5 мл/кг массы тела в час** под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек;

- **предварительное согревание эритроцитсодержащих сред до температуры 36-37° С** особенно необходимо при быстрых трансфузиях (0,5 мл/кг массы тела в мин.). Однако их перегревание чревато осложнениями, так же как и гипотермия из-за переливания холодных эритрокомпонентов;

- **при наличии острого кровотечения** с дефицитом ОЦК более 15% трансфузии переносчиков газов крови предшествует коррекция гиповолемии переливанием 5% раствора альбумина в дозе 20 мл/кг массы тела;

- **наилучшим гемоконсервантом** для недоношенных и новорожденных детей **является гепарин**. Незрелая печень новорожденного имеет низкую способность метаболизации цитрата. Цитратная интоксикация, которая проявляется алкалозом с повышением концентрации карбонатов в плазме – нередкое посттрансфузионное осложнение у новорожденных, особенно недоношенных детей;

- при подборе донора компонентов крови **следует помнить, что мать является нежелательным донором плазмы для новорожденного**, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а **отец является нежелательным донором эритроцитов**, против антигенов которых в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту;

- недоношенным новорожденным или плоду при внутриутробной трансфузии желательно переливать только **цитомегаловирус-отрицательную**, освобожденную от лейкоцитов, радиационно облученную эритроцитарную массу или взвесь;

- **плазма** детям переливается с учетом не только группы крови, но и резус-принадлежности.

3.7.4. Предтрансфузионные тесты у детей

1. Перед переливанием эритроцитсодержащих компонентов крови детям в плановом порядке врач, осуществляющий переливание, должен сравнить фенотип донора и реципиента по антигенам эритроцитов с целью установления их совместимости по данным истории болезни и этикетке контейнера. Запрещается введение реципиенту антигена эритроцитов, отсутствующего в его фенотипе. В случае невозможности определения фенотипа ребенка по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, Сw, К, к допускается не учитывать при переливании эритроцитсодержащих компонентов крови указанные антигены.
2. На следующем этапе перепроверяется группа крови больного ребенка по системе АВ0.

В экстренной ситуации врач, переливающий эритроцитсодержащие компоненты, определяет не только группу крови реципиента детского возраста по системе АВ0, но и его резус-принадлежность. АВ0-тестирование проводится только с эритроцитами реципиента, используя анти-А и анти-В реагенты, поскольку природные агглютинины в раннем возрасте обычно не выявляются. Резус-принадлежность определяется по анти-Д реагенту.

Если имеются трудности в определении группы крови в системе АВ0 у реципиента, то следует переливать эритроциты О(І), совместимые с сывороткой новорожденного и матери.

При отсутствии матери переливают эритроциты О(І), совместимые с сывороткой ребенка.

1. Определение группы крови донора из контейнера по системе АВ0 (резус-принадлежность донора устанавливается по обозначению на этикетке контейнера).
2. Проба на индивидуальную совместимость проводится

как с сывороткой новорожденного, так и его матери. Если невозможно получить кровь новорожденного для проведения анализа (особенно у недоношенных детей, поскольку проба, необходимая для анализа, составляет 1-2% ОЦК), тестирование проводят с сывороткой матери. Совместимость сыворотки реципиента и крови донора проводится на плоскости при комнатной температуре и одной из 3 проб: непрямая проба Кумбса, проба с 10% раствором желатина или 33% раствором полиглюкина.

3. Биологическая проба проводится в обязательном порядке и заключается в трехкратном введении донорской крови с последующим наблюдением за состоянием реципиента в течение 3-5 минут при пережатой системе для переливания крови. Объем вводимой донорской крови для детей до 1 года составляет 1-2 мл, от 1 года до 10 лет – 3-5 мл, после 10 лет – 5-10 мл. При отсутствии негативной реакции и осложнений трансфузия донорской крови продолжается при постоянном наблюдении врача, осуществляющего трансфузию.

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

Переливание компонентов крови является операцией по пересадке чужеродной ткани и может сопровождаться такими же реакциями и осложнениями, как и трансплантация других органов и тканей. Педантичное и последовательное выполнение всех этапов при гемотрансфузии значительно снижает риск развития осложнений как во время, так и после переливания крови. При госпитализации пациента проводится **первичное и подтверждающее** определение группы крови по системе **ABO** и резус-принадлежности (антиген **D**) (см. с. 81).

Врач, осуществляющий гемотрансфузию, обязан:

1. Оценить **исходные показатели** состояния больного (частота пульса, артериальное давление, общий анализ крови и мочи), определить **показания** (цель, путь, среду, дозу и темп трансфузии) и **противопоказания** к переливанию компонентов крови.

2. Собрать **акушерский и гемотрансфузионный анамнез**.

3. Провести с пациентом собеседование и получить добровольное **информированное согласие**.

4. Провести **контрольное** определение группы крови реципиента по системе **ABO** непосредственно перед переливанием независимо от ранее произведенных исследований и сверить полученный результат с данными в истории болезни. В **экстренной ситуации** врач, проводящий трансфузию, определяет **группу крови** реципиента и его **резус-принадлежность**.

5. Заказать необходимую трансфузионную среду.

6. Макроскопически определить **пригодность** компонентов крови к переливанию.

7. Провести **контрольное** определение групповой принадлежности крови или эритроцитов из контейнера по системе **ABO** (резус-принадлежность донора устанавливается по обозначению на контейнере), **сравнить группу крови и резус-принадлежность** (при плановой гемотрансфузии, кроме того, сравнивается **фенотип**), обозначенные на контейнере, с результатами исследования, ранее внесенными в историю болезни и только что полученными.

8. Провести пробу на **индивидуальную совместимость** эритроцитов донора и сыворотки реципиента по **ABO-системе (на плоскости при комнатной температуре)**.

9. Провести одну из 3 проб на **индивидуальную совместимость** эритроцитов донора и сыворотки реципиента по **Rh-Hr** системе (**непрямая реакция Кумбса, реакция конглоутинации с 10% желатином или реакция конглоутинации с 33% полиглюкином**).

Эта проба не проводится, если:

а) совпадают результаты первичного и подтверждающего определения группы крови донора и реципиента по системе ABO, резус-принадлежности, фенотипы донора и реципиента, а у реципиента отсутствуют антиэритроцитарные антитела;

б) у реципиента определяются антиэритроцитарные антитела и ему проведен индивидуальный подбор эритроцит-содержащих компонентов в клинико-диагностической лаборатории

10. Уточнить у больного его паспортные данные и сопоставить их с данными истории болезни.

11. Провести **биологическую пробу**.

12. Осуществить переливание.

13. Заполнить медицинскую документацию.

14. Вести наблюдение за больным в посттрансфузионном периоде в течение одних суток.

4.1. Противопоказания к переливанию компонентов крови

При относительных показаниях к переливанию компонентов крови (когда пациент может поправиться и без их переливания) учитываются противопоказания к переливанию крови и её компонентов, которыми являются:

- сердечная недостаточность с явлениями застоя в большом круге кровообращения IIб-III ст. (инфаркт миокарда, септический эндокардит, пороки сердца, миокардиты, миокардиосклерозы, отеки, асцит и др.);
- заболевания сердца и легких, сопровождающиеся застоем в малом круге кровообращения (отек легких);
- высокая артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь III ст.);
- тромбоэмболические состояния (свежие тромбозы, эмболии);
- острые и тяжелые нарушения мозгового кровообращения;
- тяжелые нарушения функции печени и почек (не противопоказано применение плазмы);
- аллергические состояния и заболевания (бронхиальная астма, отек Квинке, поливалентная аллергия и др.);
- выраженный атеросклероз коронарных, мозговых артерий и сосудов других областей;
- острый ревматизм;
- туберкулез в активной фазе;
- геморрагический васкулит.

При указанных выше патологических состояниях гемотрансфузия может усугубить или вызвать нарушения гемодинамики и сердечной деятельности, тромбозы, нарушения мозгового кровообращения, печеночную или почечную недостаточность, тяжелые аллергические реакции или обострение аллергического заболевания.

Перечисленные противопоказания не являются основанием для отказа от переливания переносчиков газов крови и корректоров гемостаза лишь при абсолютных показаниях к гемотрансфузии.

Однако при гемотрансфузии по абсолютным (жизненным) показаниям необходимо принять меры к уменьшению вероятности развития неблагоприятных последствий переливания компонентов крови: использовать компоненты в зависимости от конкретных показаний к трансфузии; осуществлять гемотрансфузию капельным методом со скоростью 1-2 мл/кг массы тела в час (при недостаточности кровообращения, а при реальной опасности правожелудочковой недостаточности проводить гемотрансфузию под контролем ЦВД); использовать эритроцитную массу малых сроков хранения – до 5 суток, заготовленную на консервантах длительного хранения – до 8 суток.

4.2. Гемотрансфузионный и акушерский анамнез (индивидуальный подбор специально выбранного донора)

При поступлении больного в стационар собирают трансфузионный, а у женщин, кроме того, акушерский анамнез. Сведения вносятся в историю болезни.

Трансфузионный и акушерский анамнез считается неблагоприятным:

- при наличии осложнений и реакций при предшествующих гемотрансфузиях;
- у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (мертворождения, рождение детей с гемолитической болезнью или водянкой, многочисленные прерывания беременности);
- у больных с заболеваниями системы крови;

- у больных, имеющих антиэритроцитарные аллоиммунные антитела в сыворотке.

Такого больного следует считать **«Опасным реципиентом»**.

Гемотрансфузия в данном случае будет иметь повышенный риск иммунологических осложнений в связи с возможным наличием иммунных антител в крови больного к антигенам крови донора.

При проведении трансфузии таким реципиентам следует использовать индивидуальный подбор крови.

Индивидуальный подбор может быть рекомендован всем реципиентам гемокомпонентов, и проводит его врач, имеющий специальную подготовку по иммуногематологии в специализированной клинико-диагностической лаборатории.

Индивидуальный подбор крови обязателен при каждой плановой трансфузии эритроцитсодержащих гемокомпонентов в следующих случаях:

- реципиентам с отягощенным акушерским и трансфузионным анамнезом;
- реципиентам с положительным результатом скрининга антител;
- сенсibilизированным реципиентам (по данным анамнеза);
- новорожденным (Приказ МЗ N 460 1981 г.);
- пациентам педиатрических стационаров;
- беременным женщинам, роженицам и родильницам;
- реципиентам с аномальными и трудноопределимыми группами крови;
- пациентам при неэффективности предшествующих трансфузий эритроцитсодержащих компонентов;
- пациентам гематологических и онкологических стационаров;
- пациентам гемодиализа;

- реципиентам органов и тканей;
- реципиентам с предполагаемой массивной гемотрансфузией;
- реципиентам, которым в анамнезе уже дважды проводилось переливание крови или ее компонентов.

4.3. Иммунологический подбор крови

Гемотрансфузия является биологической операцией трансплантации ткани и всегда несет серьезные факторы риска, среди которых наиболее частый и опасный – иммунологический.

Поэтому наиболее безопасна трансфузия по индивидуальному подбору крови донора и реципиента.

Специальный подбор крови заключается либо:

- 1) **в специальном выборе донора** (если у больного выявлены изоиммунные антитела, то, зная их специфичность, можно обеспечить совместимость при переливании крови);
- 2) **в индивидуальном подборе крови** (если у больного выявлены антитела, но определить их специфичность невозможно, например, из-за недостаточного набора стандартных эритроцитов).

Специальный выбор донора (донорской крови) производится на СПК (ОПК) в тех случаях, когда установлена форма и специфичность имеющихся у больного антител.

Для выполнения условий специального выбора донора необходимо иметь:

- панель стандартных сывороток и стандартных эритроцитов;
- панель типированных доноров;
- банк доноров.

У реципиентов выявляют в крови антиэритроцитарные аллоиммунные антитела с помощью не менее трех образцов эритроцитов, которые в совокупности содержат антигены: **C, c, E, e, Cw, K, k, Fya, Fyb, Lua, Lub, Jka, Jkb**. При наличии в крови реципиента антиэритроцитарных антител проводят:

- 1) а) типирование эритроцитов по антигенам системы резус, Келл и других систем с помощью антител соответствующей специфичности;
- 2) б) идентификацию антиэритроцитарных антител с помощью панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток;
- 3) в) индивидуальный подбор донора с проведением непрямого антиглобулинового теста.

Эритроциты донора, предназначенные для переливания, не должны иметь антигенов, одноименных антителам реципиента. Типирование доноров проводится по 14 видам антигенов (ABO, Rh, Kell и др.).

При плановой гемотрансфузии фенотипы реципиента и донора должны быть совместимы. Для **гетерозиготных реципиентов (Cc, Ee, Kk)** совместимыми считают как **гетеро-, так и гомозиготные доноры: Cc, CC и cc; Ee, EE и ee; Kk, KK и kk** соответственно. Для **гомозиготных реципиентов (CC, EE, KK)** совместимыми являются только **гомозиготные доноры (CC, EE, KK)**.

Подбор доноров крови или ее компонентов, совместимых с реципиентом по Rh-Hr и Kk системам, при трансфузии эритроцитсодержащих компонентов, осуществляется в соответствии с таблицей, представленной в приказе Министерства здравоохранения РФ от 02.04. 2013 г. N 183н (табл. 4.1 и табл. 4.2).

Проводят пробы на совместимость на наличие полных антител в реакции агглютинации в солевой среде при температуре +20° C; +37° C, а если больному трансфузия проводится

в условиях гипотермии (операция при выключенном кровообращении), еще и при +4° С.

Таблица 4.1 – Подбор доноров компонентов крови, совместимых с реципиентом по Rh-Hr системе, при переливании эритроцитсодержащих компонентов.

N п/п	Реципиент	Донор компонентов крови	
	Фенотип	Совместимый фенотип	При экстренных показаниях допустимый фенотип
1	CcDee	CcDee CCDee ccddee ccDee Ccdee	-
2	CCDee	CCDee CCddee	-
3	CcDEe	Любой фенотип, кроме Cw+	
4	ccddee	ccddee	Ccddee
5	ccDEe	ccDEe ccddee ccDee ccDEE ccddEe	CcDee CcDEe Ccdee CcddEe
6	CwCDee	CwCDee	CCDee
7	ccDEE	ccDEE ccddEE	ccDEe CcDEE
8	CwcDee	CwcDee	CcDee CCDee CwCdee
9	ccDee	ccDee ccddee	CcDee Ccddee
10	Ccddee	Ccddee ccddee CCddee	ccddEe
11	CwcDEe	CwcDEe ccDEe ccddee	CcDDee CcDEe
12	ccDweakee	ccDweakee ccddee	Ccddee
13	CcddEe	ccddee Ccddee CcddEe ccddEe CCddee	-
14	CCDEe	CCDEe CCDee CCddee	-
15	ccddEe	ccddEe ccddEE ccddee	Ccddee CcddEe
16	CcDDEE	CcDDEE CCDEE ccddEE	CcDEe CcddEe ccddEe
17	Cwcddee	Cwcddee ccddee	Ccddee
18	CCddee	CCddee	Ccddee ccddee
19	CCDEE	CCDEE	CCDEe CCDee
20	CCddEe	CCddEe CCddee	Ccddee ccddee

21	CcddEE	CcddEE ccddEE	CcddEe ccddEe ccdde
22	ccddEE	ccddEE	ccddEe
23	CCDweakee	CCDweakee CCddee	CCDee
24	CcDweakee	CcDweakee CCDweakee ccDweakee	Ccdee ccdee
25	ccDweakEe	Ccdee ccddEe ccddEE	Ccdee CcddEe
26	ccDweakEE	ccDweakEE ccddEe ccddEE	CcddEe ccdee
27	CwcddEe	Ccdee ccddEe CwcddEe	Ccdee CcddEe
28	CwcDEE	CwcDEE ccDEE ccddEE	CcDEe

Таблица 4.2 – Подбор доноров компонентов крови, совместимых с реципиентом по Kk системе, при переливании эритроцитсодержащих компонентов

N п/п	Реципиент	Донор компонентов крови	
	Фенотип	Совместимый фенотип	При экстренных показаниях допустимый фенотип
1	kk	kk	-
2	Kk	Kk kk KK	-
3	KK	KK	Kk kk

Если типированные образцы крови доноров отсутствуют, для подбора используют образцы крови доноров, совместимые в непрямом антиглобулиновом тесте (АГТ) (**непрямая проба Кумбса**).

Для переливания могут быть отобраны образцы крови донора, показавшие отрицательный результат в АГТ.

Если в экстренной ситуации предполагается переливать эритроциты, освобожденные от плазмы, можно использовать также разнотипную кровь, но совместимую в отношении эритроцитов реципиента.

В этих случаях эритроциты группы O(I) можно переливать реципиентам любой группы, а реципиентам группы

AB(IV) – эритроциты O(I) и B(III) групп крови, но в обоих случаях одноименные по резус-принадлежности (по правилу Оттенберга).

Далее выбираются доноры, не содержащие в крови антигенов, против которых у больного обнаружены антитела. Кровь таких доноров проверяется в пробах на совместимость с сывороткой больного с обязательным включением того метода, в котором оказались активными антитела больного.

При благоприятном результате исследований кровь выбранных доноров передается в ЛПУ специально для данного больного.

В тех случаях, когда СПК или ОПК не располагают кровью доноров, типированных как необходимо для конкретного больного, подбор крови такому сенсibilизированному больному следует проводить индивидуально.

Индивидуальный подбор донора осуществляется из совместимых с реципиентом по группе крови, резус-принадлежности, фенотипу образцов крови донора, по следующим показаниям:

а) в тех случаях, когда трансфузиолог обнаружил несовместимость в пробах по группам крови АВО или резус-антигену, и контрольная проверка исключает ошибки в отношении этих антигенов, и если при этом состояние больного позволяет отложить трансфузию, чтобы дополнительно исследовать кровь на изоиммунные антитела. Подбор осуществляют, используя ту же реакцию, с помощью которой обнаружены антитела. Если агглютинация наблюдалась при проведении пробы на совместимость по группам крови АВО, то подбор крови следует вести на плоскости при комнатной температуре. Если агглютинация наблюдалась при проведении пробы на совместимость по резус-антигену D, то подбор следует проводить, используя непрямую пробу Кумбса или реакции с использованием коллоидов;

б) отсутствие типированных доноров с подходящей для данного больного антигенной структурой. Вероятность нахождения совместимой крови в таких случаях зависит от специфичности антител. При антителах **анти-с** или **анти-е** подбор следует вести из числа **резус-положительных доноров**. При этом довольно быстро удается найти с-отрицательную кровь (16%), но значительно труднее е-отрицательную кровь ввиду редкой встречаемости лиц, не содержащих этого фактора (2,5%).

Особенно затруднен подбор при наличии антител к фактору **Челлано**, выявленному у 99,85% лиц, а также в случае сочетания антител разной специфичности;

в) если у больного выявлены изоиммунные антитела, но не установлена их специфичность. Это может быть связано с ограниченностью на СПК (ОПК) образцов стандартных типированных эритроцитов.

После такого индивидуального подбора кровь передается в лечебное учреждение для переливания данному больному.

4.4. Предтрансфузионные тесты

Всем пациентам, нуждающимся в переливании компонентов крови, проводится **первичное определение группы крови** по системе **AB0** и ее резус-принадлежности (антиген **D**) врачами клинического отделения, имеющими подготовку по трансфузиологии. Пациентам, госпитализированным в плановом порядке, которым предполагается трансфузия, проводится **подтверждающее определение группы крови** по системе **AB0** и ее резус-принадлежности (антиген **D**), а также **фенотипирование** по антигенам **C, c, E, e, Sw, K, k** и выявление **антиэритроцитарных антител** в клинико-диагностической лаборатории. Бланк с результатами исследования вклеивают в историю болезни.

Для подтверждающего определения группы крови больного образец его крови с заполненным стандартным бланком направляется в клинично-диагностическую лабораторию.

На пробирке указывают:

- ФИО больного (полностью);
- возраст;
- отделение;
- дата взятия крови;
- фамилия медицинской сестры, проводившей взятие

крови.

- В направление на исследование вносят:
- N истории болезни;
- ФИО больного (полностью);
- год рождения;
- отделение;
- диагноз больного;
- какие необходимы исследования (группа крови, резус-фактор, фенотипирование по антигенам, выявление антиэритроцитарных антител).

В направлении врач указывает гемотранфузионный анамнез больного, отмечает определенную им группу крови больного, указывает свои фамилию, имя и отчество, а также дату исследования.

После получения результата из лаборатории сведения о групповой и резус-принадлежности крови больного выносятся лечащим врачом на титульный лист истории болезни с указанием даты исследования и подтверждаются его подписью.

Категорически запрещается перенос на лицевую сторону истории болезни (родов) данных о группе крови и резус-принадлежности с обменной карты беременной, паспорта и других документов, удостоверяющих личность, а также использование этих данных при проведении гемотрансфузий.

Накануне у больного определяется общий анализ крови (тромбоциты, лейкоциты, эритроциты), общий анализ мочи (осадок, удельный вес).

Перед гемотрансфузией лечащим врачом в истории болезни делается запись в виде расширенного дневника, где указывают:

- показания к трансфузии;
- отсутствие противопоказаний;
- наименование трансфузионной среды (её групповая и резус-принадлежность);
- доза трансфузионной среды;
- способ введения.

В день трансфузии компонентов крови (не ранее, чем за 24 часа до переливания) у реципиента берут **из вены кровь**: 2-3 мл в пробирку с антикоагулянтом и 3-5 мл в пробирку без антикоагулянта для проведения контрольных исследований. На пробирке должны быть указаны: фамилия и инициалы реципиента, N истории болезни, наименование отделения, группа и резус-принадлежность, дата взятия образца крови. Гемолизированная и хилезная кровь для исследований не используется.

Больному разъясняется необходимость проведения гемотрансфузии. Необходимо получение письменного согласия пациента на проведение трансфузии, согласно инструкции. Далее измеряют температуру, пульс, артериальное давление, осматривают кожные покровы и слизистые. Еще раз собирается гемотрансфузионный (а у женщин и акушерский) анамнез. После этого составляется заявка (запрос) в ОПК, КПК, КТТ на трансфузионную среду.

4.5. Оценка пригодности трансфузионной среды

Обязательным условием обеспечения совместимости и безопасности гемотрансфузии является строгий учет

групповой и резус-принадлежности крови, фенотипа реципиента и донора, отсутствие у реципиента антиэритроцитарных антител. Цельная донорская кровь и эритроцитсодержащие компоненты, тромбоцитный концентрат в плановом порядке переливаются только одноименные по группе АВ0 и резус- и Келл-принадлежности крови, совпадающие по фенотипу при условии отсутствия у реципиента антиэритроцитарных антител. Плазма крови подбирается одноименная по группе крови.

Перед переливанием контейнер с трансфузионной средой (эритромаасса или взвесь, цельная донорская кровь) извлекают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 минут. Допустимо согревание трансфузионной среды в водяной бане при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ под контролем термометра. Трансфузию необходимо начать не позднее 2 часов после извлечения эритроцитсодержащих компонентов из холодильника и их согревания до 37°C .

Контейнер с плазмой, хранящейся в условиях низкотемпературного морозильника (температура -30°C), размораживается на водяной бане при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ под контролем термометра или в устройстве для размораживания и подогрева биоматериалов.

Врач, проводящий переливание компонентов крови, перед каждой трансфузией обязан проверить паспортные данные с этикетки донорского контейнера, содержащие сведения:

- о штрих-коде донора;
- индивидуальном номере гемоконтейнера;
- ФИО донора;
- группе крови по системам АВ0 и резус;
- фенотипе донора;
- дате заготовки и сроке хранения;
- названии учреждения службы крови;

- проведении анализов на гемотрансмиссивные инфекции.

Все паспортные данные вписываются в протокол переливания гемотрансфузионной среды.

Перед гемотрансфузией необходимо убедиться в совместимости крови донора и реципиента, сверив результаты определения группы крови, резус-принадлежности и фенотипа с записью на лицевой стороне истории болезни и обозначением на контейнере с трансфузионной средой. Оценить пригодность трансфузионной среды к переливанию на основе макроскопической оценки гемоконтейнера. Осторожно, не взбалтывая, проверяется:

- сохранность герметичности укупорки;
- правильность паспортизации;
- срок годности;
- доброкачественность трансфузионной среды (отсутствие признаков гемолиза, сгустков, хлопьев и др.).

4.6. Определение группы крови

Независимо от проведенных гематологических исследований и имеющихся записей непосредственно перед переливанием крови или её компонентов лечащий врач или трансфузиолог обязаны провести **контрольное** определение группы крови донора и реципиента по системе АВО с помощью моноклональных антител анти-А, анти-В и анти-АВ, сверив результаты с записью в истории болезни и с обозначением на контейнере. Эритроциты донора, которые используют для контрольного определения АВО-принадлежности или в тестах на совместимость, получают из сегмента трубки от пластикового мешка или из системы при первичном заполнении донорской крови. Если больному переливается кровь из нескольких контейнеров, контрольные исследования и пробы

на совместимость проводятся с каждым контейнером, даже если на них обозначено, что кровь получена от одного и того же донора. Во время операции контрольные исследования и пробы на совместимость выполняет врач, включенный в состав операционной бригады, как ответственный за выполнение гемотрансфузий.

4.7. Постановка проб на индивидуальную совместимость по системе АВ0

При **плановой гемотрансфузии** в случае совпадения результатов первичного, подтверждающего и контрольного определения группы крови по АВ0-системе, резус-принадлежности, фенотипа донора и реципиента и отсутствия у реципиента антиэритроцитарных антител врач, осуществляющий переливание эритроцитсодержащих компонентов крови, проводит только **одну пробу на индивидуальную совместимость – на плоскости при комнатной температуре.**

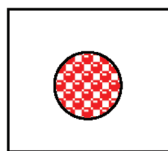
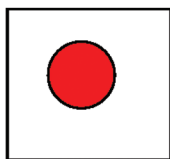
При **экстренной трансфузии** эритроцитсодержащих компонентов (когда фенотип и антиэритроцитарные антитела не выявляются) врач обязан провести пробу на индивидуальную совместимость крови донора и реципиента не только **на плоскости при комнатной температуре**, но и **одну из 3 проб (непрямая проба Кумбса, с 10% желатином или 33% полиглюкином).**

Непосредственно перед переливанием врачом должна быть выполнена **холодовая проба на совместимость** между сывороткой больного и эритроцитами донора. Холодовая проба проводится на плоскости при комнатной температуре +15 – +25° С и выявляет несовместимость по системе АВ0. Для исследования используют белую фарфоровую или лю-

бую другую белую пластинку со смачиваемой поверхностью. На пластинке надписывают фамилию, имя, отчество и группу крови больного, фамилию, имя, отчество и группу крови донора и номер контейнера с кровью. На пластинку накапывают 2-3 капли сыворотки больного и туда же добавляют маленькую каплю крови донора так, чтобы соотношение крови и сыворотки было приблизительно 1:10. Кровь размешивают с сывороткой сухой стеклянной палочкой, пластинку слегка покачивают, затем на 1-2 минуты оставляют в покое и снова периодически покачивают, одновременно наблюдая за ходом реакции в течение 5 минут.

Если в смеси сыворотки больного и крови донора наступила агглютинация эритроцитов, агглютинаты видны сначала в виде мелких, затем крупных комочков на фоне полностью или почти полностью обесцвеченной сыворотки, это значит, что кровь донора несовместима с кровью больного и не должна быть ему перелита.

Если смесь крови донора и сыворотки больного по истечении 5 минут остается гомогенно окрашенной, без признаков агглютинации, то это значит, что кровь донора совместима с кровью больного в отношении групп крови по системе АВ0 (рис. 4.1).



Кровь совместима

Кровь несовместима

Рисунок 4.1 – Результат пробы на индивидуальную совместимость по системе АВ0

Следует помнить, что при несовместимости по группам крови АВО агглютинация наступает обычно в течение первой минуты, но при низком титре антител у больного, а также при слабо выраженной активности агглютиногена у донора (например, подгруппа A_2) агглютинация может наступить значительно позже, иногда к концу 5-й минуты. При некоторых патологических состояниях, например при ожогах, циррозе печени, при сепсисе, сыворотка больных приобретает свойство вызывать неспецифическое склеивание эритроцитов в так называемые монетные столбики, симулирующие агглютинацию, поэтому выбор совместимой крови таким больным бывает затруднен. В этих случаях следует повторно проверить групповую принадлежность крови реципиента перекрестным методом с использованием моноклональных сывороток анти-А, анти-В и стандартных эритроцитов 0(I), А(II), В(III) групп. Перепроверить группу крови донора и, если группы крови идентичны, проверить результат пробы на совместимость микроскопически при подогревании и добавлении изотонического раствора NaCl через 2 минуты от начала реакции. Для этого снова произвести пробу на индивидуальную совместимость и, если при микроскопии видны не агглютинаты из эритроцитов, а «монетные столбики», и при последующем добавлении 2-3 капель изотонического раствора NaCl и подогревании до $+37^\circ \text{C}$ они расходятся, и эритроциты располагаются в виде гомогенной взвеси, то можно считать кровь донора совместимой в отношении групп крови системы АВО.

В некоторых случаях в крови людей образуются изоиммунные антиэритроцитарные антитела. Если у реципиента такие антитела выявляются, то проводится типирование эритроцитов по антигенам систем резус, Келл и других систем с помощью антител соответствующей специфичности, а также проводится идентификация антиэритроцитарных ан-

тител с панелью типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток. Таким реципиентам необходимо осуществлять индивидуальный подбор доноров крови с проведением непрямого антиглобулинового теста.

4.8. Проведение пробы на индивидуальную совместимость по системе Rh-Hr

При экстренном переливании эритроцитсодержащих компонентов, после того как установлена совместимость по группам крови системы ABO, следует убедиться в том, что кровь донора совместима с кровью больного также в отношении резус-антигена D. С этой целью проводят еще одну из проб на совместимость:

- пробу с 33% раствором полиглюкина;
- пробу с применением 10% желатина;
- непрямую пробу Кумбса;

Проба на совместимость с применением 33% раствора полиглюкина проводится в пробирке без подогрева в течение 5 минут. Для пробы используется 33% раствор полиглюкина, приготовленный специально для лабораторных целей. Для исследования используют пробирку емкостью не менее 10 мл. На пробирке пишут фамилию, имя, отчество, группу крови больного и номер контейнера донора. На дно пробирки пастеровской пипеткой вносят 2 капли сыворотки больного, одну каплю донорской крови, одну каплю 33% раствора полиглюкина и перемешивают содержимое путем встряхивания. Пробирку наклоняют почти до горизонтального положения, затем медленно поворачивают таким образом, чтобы содержимое ее растекалось по стенкам. Такое растекание содержимого пробирки по стенкам делает реакцию более выраженной. Контакт эритроцитов с сывороткой больного при

поворачивании пробирки следует продолжать не менее 5 минут. Через 5 минут в пробирку доливают 2-3 мл 0,9% изотонического раствора NaCl до бледнорозовой окраски и перемешивают содержимое путем 2-3-кратного переворачивания пробирки, не взбалтывая.

Результат оценивается следующим образом: если в пробирке наблюдается агглютинация эритроцитов в виде взвеси мелких или крупных комочков на фоне просветленной или полностью обесцвеченной жидкости, это значит, что кровь донора несовместима с кровью больного и не должна быть ему перелита. Если содержимое пробирки остается равномерно окрашенным и в нем не наблюдается признаков агглютинации эритроцитов, это значит, что кровь донора совместима с кровью больного в отношении резус-антигена D.

Проба на совместимость с применением 10% желатина

Техника: в пробирку вносят 1 каплю эритроцитов донора, 2 капли сыворотки реципиента, 2 капли желатина. Содержимое пробирки перемешивают встряхиванием, после чего их помещают в термостат на 30 минут при температуре +46 – +48° С. По истечении указанного времени в пробирку добавляют 5-8 мл физиологического раствора (до слабо-розового окрашивания) и перемешивают содержимое путем 1-2-кратного переворачивания пробирки.

Оценка результата: пробирка просматривается на свет невооруженным глазом или через лупу. Агглютинация эритроцитов свидетельствует о том, что кровь реципиента и донора несовместимы, отсутствие агглютинации является показателем совместимости крови донора и реципиента.

Непрямая проба Кумбса

Техника: в пробирку вносят одну каплю осадка трижды отмытых эритроцитов донора и добавляют 4 капли сыворотки реципиента. Содержимое пробирки перемешивают встряхиванием.

живанием, после чего помещают на 45 минут в термостат при температуре +37° С. По истечении времени, эритроциты вновь трижды отмывают и готовят 5% взвесь в физиологическом растворе. Далее 1 каплю взвеси эритроцитов помещают на белую фарфоровую тарелку, добавляют 1 каплю антиглобулиновой сыворотки и перемешивают стеклянной палочкой. Пластинку периодически покачивают в течение 5 минут.

Оценка результата: учет результата проводят невооруженным глазом или через лупу. Агглютинация эритроцитов свидетельствует о том, что кровь реципиента и донора несовместимы, отсутствие агглютинации является показателем совместимости крови донора и реципиента.

Значение пробы на совместимость по резус-антигену для выявления других антител. При проведении проб на совместимость по резус-антигену D можно выявить также неполные изоиммунные антитела к другим антигенам системы резус: С, Е, с, е, а иногда и к антигенам других систем эритроцитов. С этой точки зрения наиболее чувствительными являются непрямая проба Кумбса и проба с желатином, при помощи которых выявляются неполные антитела ко всем антигенам системы резус, системам Келл – Челлано, Даффи, Кидд и некоторым другим. Следовательно, если в крови реципиента имеются такие антитела, то проба Кумбса и проба с желатином выявит несовместимость крови донора, в которой содержатся эти антигены. **Кровь такого донора не должна быть перелита этому реципиенту.**

4.9. Подготовка к проведению трансфузии

При подготовке к проведению гемотрансфузии необходимо учитывать следующие положения:

1. Трансфузия проводится только врачом.

2. Кровь, компоненты крови переливаются только из заготовленной емкости.
3. Из одного гемоконтейнера переливание ведется только одному больному.
4. В гемоконтейнер ничего нельзя добавлять, кроме 0,9% раствора NaCl (50-100 мл).
5. Запрещается разделение крови на компоненты в подразделениях больницы.

Трансфузия крови, её компонентов должны выполняться через пластиковые системы разового использования, предназначенные для переливания крови с фильтром, закрытым способом. Нельзя одновременно с кровью или эритроцитной массой через одну систему вводить гипотонические или гипертонические растворы NaCl, растворы глюкозы и другие лекарственные средства. Для заправки системы вскрывается защитная оболочка штуцера полимерного контейнера. Сняв колпачок с полимерной иглы устройства для переливания крови и её компонентов из контейнера однократного применения, ввести иглу в контейнер на всю длину, проколов мембрану штуцера. Заполнить систему с обязательным вытеснением из нее пузырьков воздуха. Перевернуть контейнер, подвесить его на штативе и приступить к проведению биологической пробы на совместимость согласно инструкции.

4.10. Биопроба

Биологическую пробу проводят независимо от вида, объема гемотрансфузионной среды и скорости её введения. Ее проводят при плановом и экстренном переливании компонентов крови. Различают следующие темпы внутривенного введения:

1. Капельный (до 60 капель в минуту).
2. Струйно-капельный (60-100 капель в минуту).

3. Струйный (более 100-120 капель в минуту).

При использовании стандартной системы однократного применения, со стандартным диаметром иглы за одну минуту при струйном введении внутривенно в кровеносное русло больного поступает:

- раствора – 50-60 мл;
- крови (эритроцитной массы) – 10-15 мл;
- плазмы – 30-40 мл.

Таким образом, при проведении биологической пробы можно рассчитать количество препарата, перелитого больному. При необходимости переливания нескольких доз компонентов крови биологическую пробу проводят перед началом переливания каждой новой дозы.

Техника проведения биологической пробы заключается в следующем:

- однократно переливается 10 мл гемотрансфузионной среды со скоростью 2-3 мл (40-60 капель) в минуту в течение 3-3,5 минуты;
- затем переливание прекращают и в течение 3 минут наблюдают за реципиентом, контролируя у него пульс, дыхание, артериальное давление, общее состояние, цвет кожи, измеряют температуру тела;
- такую процедуру повторяют еще дважды.

Появление в этот период даже одного из таких клинических симптомов, как озноб, боли в пояснице, чувство жара и стеснения в груди, головной боли, тошноты и рвоты, требует немедленного прекращения трансфузии и отказа от переливания данной трансфузионной среды. Экстренность трансфузии компонентов крови не освобождает от выполнения биологической пробы. Во время её проведения возможно продолжение переливания солевых растворов.

При переливании компонентов крови под наркозом о реакции или начинающихся осложнениях судят по

немотивированному усилению кровоточивости в операционной ране, снижению артериального давления и учащению пульса, изменению цвета мочи при катетеризации мочевого пузыря, а также по результатам пробы на выявление раннего гемолиза (**проба Бакстера**). Для этого после переливания 50 мл крови из вены больного берется кровь в пробирку с цитратом натрия (цитрат можно заменить гепарином) в соотношении 1:9 и после центрифугирования визуально оценивается состояние плазмы. Ее розовое окрашивание свидетельствует о гемолизе. В таких случаях переливание данной гемотрансфузионной среды прекращается. Хирург и анестезиолог совместно с трансфузиологом обязаны выяснить причину гемодинамических нарушений. Если ничто, кроме трансфузии, не могло их вызвать, то данная гемотрансфузионная среда не переливается, вопрос о дальнейшей трансфузионной терапии решается ими в зависимости от клинических и лабораторных данных.

Биологическая проба, так же как и проба на индивидуальную совместимость, обязательно проводится и в тех случаях, когда переливается индивидуально подобранная в лаборатории или фенотипированная эритромаасса или взвесь. Необходимо еще раз отметить, что контрольная проверка групповой принадлежности реципиента и донора по системам АВО, пробы на индивидуальную совместимость проводятся трансфузиологом непосредственно у постели реципиента или в операционной. Выполняет эти контрольные проверки только врач, который осуществляет переливание (он же несет ответственность за проводимые трансфузии).

4.11. Ведение больного в раннем посттрансфузионном периоде

Во время трансфузии за больным устанавливается наблюдение со стороны врача или среднего медицинского персонала с целью своевременного выявления возможных реакций и осложнений. Реципиент после гемотрансфузии должен в течение 2 часов находиться на постельном режиме. Больной, которому произведено переливание крови и ее компонентов, должен наблюдаться дежурным персоналом в течение суток.

После переливания крови (эритроцитсодержащих сред) контролируются:

- пульс, артериальное давление;
- температура тела каждый час на протяжении первых трех часов;
- макроскопическая оценка первой порции мочи;
- суточный диурез.
- На следующий день определяются:
- общий анализ мочи;
- общий анализ крови (содержание гемоглобина и количества эритроцитов).
- После переливания плазмы определяются:
- коагулограмма;
- уровень общего белка крови;
- билирубин крови.

Все указанные сведения заносят в историю болезни.

После переливания компонентов крови в амбулаторном порядке больной должен находиться под наблюдением врача не менее 3 часов и может быть отпущен домой только при отсутствии каких-либо реакций и осложнений, при стабильных показателях пульса, артериального давления и диуреза.

После окончания переливания донорский контейнер с небольшим количеством оставшейся гемотрансфузионной среды (не менее 5 мл), а также пробирку с кровью больного, взятой до гемотрансфузии для проведения проб на индивидуальную совместимость, оставляют и хранят в холодильнике при температуре $+2 - +6^{\circ} \text{C}$ в течение 48 часов для выполнения требуемых инструкцией иммуногематологических и бактериологических исследований в случае возникновения гемотрансфузионного осложнения. На контейнере с остатками гемотрансфузионной среды должны быть указаны дата переливания и фамилия, имя, отчество больного, которому была перелита данная гемотрансфузионная среда.

4.12. Документация при переливании компонентов крови

Перед проведением операции переливания крови или её компонентов необходимо заручиться согласием пациента на ее осуществление. Лечащий врач в беседе с больным разъясняет необходимость трансфузии и особенности данной лечебной процедуры, возможные последствия. Больной вправе согласиться или отказаться от переливания компонентов крови, в чем собственноручно расписывается в официальном согласии в присутствии свидетелей. Если состояние пациента не позволяет ему выразить свою волю, а медицинское вмешательство неотложно, вопрос о проведении гемотрансфузии решает консилиум с участием лечащего врача, заведующего отделением и врача-трансфузиолога, а при невозможности собрать консилиум – непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением должностных лиц ЛПУ. Показания к гемотрансфузии фиксируются в истории болезни, заверяются тремя подписями.

Каждая трансфузия записывается:

- в «Журнале регистрации переливания крови и ее компонентов», форма 009у. Журнал должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен печатью ЛПУ;

- в истории болезни:

1. В «Листке регистрации переливания трансфузионных сред», форма 005у.
2. В протоколе переливания крови (эритроцитной массы), препаратов крови и кровезаменителей.

После переливания этикетка гемоконтейнера вклеивается в протокол переливания.

4.13. Протокол гемотрансфузии

ФИО реципиента _____ N истории болезни _____

Дата гемотрансфузии __ начало __ окончание гемотрансфузии _____

Группа _____ крови _____ реципиента _____

Резус-принадлежность реципиента _____ фенотип реципиента _____

Определение резус-принадлежности реципиента проводилось в лаборатории / экспресс-методом _____

Исследование антител: выявлены / не выявлены _____

Показания к проведению гемотрансфузии _____

Hb _____ Ht _____

Трансфузионный анамнез: трансфузии были / не были _____

Трансфузии по индивидуальному подбору в прошлом: были / не были _____

Реакции и осложнения после предыдущих переливаний _____

Акушерский анамнез (количество беременностей) _____ самопроизвольные аборты _____ гемолитическая болезнь новорожденных _____

Макроскопическая оценка крови: пригодна / не пригодна _____

Наименование компонента крови _____

Наименование организации, заготовившей кровь _____

Дата заготовки _____ Срок годности _____ N контейнера _____

Количество _____ мл Код донора _____ ФИО донора _____

Группа крови донора _____ Резус-принадлежность _____ фенотип _____

Результат контрольной проверки групповой принадлежности крови реципиента по АВО _____

(наименование, производитель, серия, срок годности реагентов)

Результат контрольной проверки групповой принадлежности крови донора по АВО _____

(наименование, производитель, серия, срок годности реагентов)

Результат пробы на индивидуальную совместимость крови донора и реципиента по системе АВО _____ по системе резус _____

(метод, реактивы, наименование, серия, срок годности реагентов,
результат по каждой пробе)

Биологическая проба _____

(метод, результат проведения пробы)

Способ трансфузии: внутривенно струйно _____ капельно _____

Осложнения во время гемотрансфузии (были, нет) _____

АД до переливания _____ АД после переливания _____

Пульс до переливания _____ Пульс после переливания _____

Термометрия: 1 _____ час 2 _____ час 3 _____ час

ФИО и подпись врача, проводившего гемотрансфузию, _____

ГЛАВА 5. ПОСТТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Переливание крови, ее компонентов и препаратов широко применяется в клинической практике и при соблюдении соответствующих требований является относительно безопасным и эффективным лечебным методом.

В ряде случаев, когда допускаются какие-либо нарушения или отступления от действующих инструкций по технике переливания крови, ее компонентов (не четко определяются показания к гемотрансфузии, не оценивается акушерский и гемотрансфузионный анамнез, индивидуальные особенности реципиента – редкие группы крови, не учитываются противопоказания и состояние пациента перед трансфузией), могут наблюдаться посттрансфузионные реакции и осложнения. Причины их различны.

Для практики наиболее приемлемо принципиальное их разделение на два основных типа – посттрансфузионные реакции и посттрансфузионные осложнения. Такое разделение основывается на тяжести их клинического течения, нарушении деятельности жизненноважных органов и систем, опасности для здоровья и жизни реципиента.

Посттрансфузионные реакции – это изменения в состоянии организма, которые возникают после переливания компонентов крови и не являются опасными для жизни больного и не сопровождаются длительными нарушениями функции органов и систем.

Посттрансфузионные осложнения – неблагоприятные побочные последствия, возникающие после гемотрансфузий, представляющие угрозу для жизни или ведущие к длительному и тяжелому нарушению функций органов и систем. Необходимо помнить, что неблагоприятное последствие гемотрансфузии может начаться как слабо выраженная

реакция, а затем очень быстро перерасти в осложнение. Нередко у одного больного отмечается комплекс признаков реакции и осложнений (например, повышение температуры сопровождается гемолизом). В ряде случаев острые посттрансфузионные реакции при отсутствии или неадекватной терапии переходят в отсроченные.

Единой классификации гемотрансфузионных реакций и осложнений нет. В основу изложенной ниже классификации положены материалы «Инструкции по применению компонентов крови» (2002 г.) с некоторыми дополнениями и уточнениями (табл. 5.1).

Таблица 5.1. – Классификация посттрансфузионных реакций и осложнений

Ранние (непосредственные)		Отдаленные	
Иммунные	Неиммунные	Иммунные	Неиммунные
<p>Острый гемолиз</p> <p>Гипертермическая негемолитическая реакция</p> <p>Анафилактический шок</p> <p>Аллергические реакции (крапивница)</p> <p>Острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких</p>	<p>Острый гемолиз</p> <p>Бактериальный шок</p> <p>Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких</p> <p>Синдром массивных гемотрансфузий (цитратная интоксикация, нарушение гемостаза, ацидоз, гиперкалиемия, гипотермия)</p> <p>Тромбоэмболия легочной артерии</p> <p>Воздушная эмболия</p>	<p>Гемолиз отсроченный</p> <p>Реакция «трансплантат против хозяина»</p> <p>Посттрансфузионная пурпура</p> <p>Аллоиммунизация антигенами эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов или плазменными белками</p>	<p>Метаболические нарушения (перегрузка железом – гемосидероз органов)</p> <p>Инфекционные, гемотрансмиссивные заболевания: вирусные гепатиты, синдром приобретенного иммунодефицита, малярия</p>

Осложнения от переливания компонентов крови могут развиваться как во время трансфузии и в ближайшее время после нее (немедленные, ранние, непосредственные), так и спустя большой период времени – несколько месяцев, а при повторных трансфузиях и лет после трансфузии (отдаленные осложнения).

При выявлении посттрансфузионных реакций и осложнений врач-трансфузиолог должен:

а) организовать и обеспечить реципиенту экстренную медицинскую помощь;

б) сразу же направить руководителю организации, где были заготовлены трансфузионные среды, уведомление о реакциях и осложнениях, возникших у реципиентов в связи с их переливанием в соответствии с приказом Минздрава РФ (табл. 5.2);

в) передать оставшуюся часть переливаемой крови, а также образцы крови реципиента, взятые до и после гемотрансфузии, в организацию, которая заготовила донорскую кровь, для проведения соответствующих исследований;

г) осуществить анализ действий медицинских работников, участвующих в переливании донорской крови, в результате которой возникли посттрансфузионные реакции или осложнения.

5.1. Ранние иммунные реакции и осложнения

5.1.1. Острый гемолиз

Наиболее опасной причиной гемотрансфузионных осложнений является переливание эритроцитарной массы (ЭМ), несовместимой по эритроцитарным антигенам системы АВО и резус.

Таблица 5.2 – Уведомление о реакциях и осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией донорской крови или ее компонентов

N п/п	Информация о трансфузии донорской крови или ее компонентов, в результате проведения которой у реципиента возникла реакция или осложнение
1 1	Перелиты донорская кровь или ее компоненты: Кровь _____ Эритроцитсодержащие компоненты _____ Тромбоциты _____ Свежезамороженная плазма _____ Гранулоциты _____ Аллогенные компоненты _____ Аутологичные компоненты _____
22	Дата переливания донорской крови или ее компонентов _____
33	Вид реакции или осложнения, возникших у реципиента в связи с переливанием донорской крови или ее компонентов _____
44	N донации крови или ее компонентов _____ Идентификационный код донора крови или ее компонентов _____ Группа крови АВ0 и резус-принадлежность _____ Объем перелитой донорской крови или ее компонентов _____ Дата заготовки донорской крови или ее компонентов _____
55	Степень тяжести реакции или осложнения, возникшие у реципиента в связи с переливанием донорской крови или ее компонентов: Субклиническая _____ Длительная утрата трудоспособности _____ Умеренная (без угрозы жизни) _____ Умеренная (с угрозой жизни) _____ Летальный исход _____

Руководитель организации:

_____ (Фамилия, имя, отчество)

_____ (дата)

_____ (подпись)

Место печати

Тел. _____ факс _____ e-mail: _____

Острый внутрисосудистый гемолиз обусловлен разрушением (гемолизом) перелитых эритроцитов донора антителами реципиента. Редкой, но опасной причиной гемолиза может явиться так называемый «опасный универсальный донор» с высоким титром антител, содержащихся в переливаемой плазме (или цельной крови), которые разрушают эритроциты пациента.

Причиной переливаний несовместимой крови в большинстве случаев является невыполнение или нарушение правил, предусмотренных инструкциями по технике переливания компонентов крови:

1) неправильно определена групповая принадлежность крови больного или неправильно записаны результаты этого определения в истории болезни;

2) допущена ошибка в бланке заявки на кровь;

3) неправильный выбор контейнера с ЭМ для переливания, что может быть связано с ошибкой в обозначении группы крови больного, а также с грубой ошибкой в маркировке контейнера с донорской кровью;

4) невыполнение обязательных контрольных проверок групповой принадлежности крови больного и донора перед трансфузией или ошибках при их проведении;

5) невыполнение обязательных контрольных проб на групповую совместимость между переливаемой кровью или ЭМ и сывороткой больного, или неправильное проведение биологической пробы.

Несовместимость по эритроцитарным антигенам системы Rh₀(D) может развиваться только при условии предшествующей изосенсибилизации у Rh-отрицательных реципиентов при повторном введении Rh-положительной крови, беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом, от которого резус-фактор поступает в кровь матери, становясь источником образования в ее крови иммунных

антител к резус-фактору. Патогенез и клиника принципиально не отличается от клиники несовместимости по системе АВО, но обычно развивается медленнее, протекает менее бурно. Кроме несовместимости крови по групповым факторам системы АВО и резус-фактору, причиной осложнений при переливании крови и ЭМ, хотя и более редкой, может явиться несовместимость по другим антигенам системы резус: $rh'(C)$, $rh''(E)$, $hr'(c)$, $hr''(e)$, Cw , а также при наличии антител в плазме реципиента против антигенов переливаемой крови по системам Келл, Левис, Даффи, Кидд и других систем. Следует отметить, что степень их активности значительно меньше, чем антигенов АВО и резус-фактора $Rh_0(D)$, следовательно, невелико их значение для практики переливания крови или эритроцитсодержащих компонентов. Осложнения могут проявляться поздно (в течение 24 часов после трансфузии).

В результате гемолиза эритроцитов образуется свободный гемоглобин, освобождающийся из разрушенных клеток, большое количество сосудистоактивных веществ (гистамин, серотонин, брадикинин), обладающих тромбопластиновой активностью, что приводит к развитию ДВС-синдрома. Вазоактивные амины приводят к вазодилатации, гипотонии, бронхоспазму. В то же время происходит выброс норадреналина, вызывающего спазм сосудов почек, легких, тахикардию, тошноту, рвоту. В патогенезе гемолитических осложнений участвует большое количество цитокинов.

Изменения гемодинамики (гемолитический шок) обуславливают гипоксические и обменные нарушения во всех органах и системах организма. Они наиболее опасны для функции почек. Стойкий спазм их артериол и уменьшение в 10-20 раз капиллярного и клубочкового кровотока приводят к гипоксии, отеку, а затем и к дегенерации почечной паренхимы. Возникающая острая почечная недостаточность утя-

желается выкристаллизацией в кислой моче свертков гемоглобина и закупоркой канальцев нефрона.

Опасным осложнением внутрисосудистого гемолиза и шока является нарушение гемокоагуляции и возникновение геморрагического диатеза. Он проявляется неукротимым кровотечением из раны, кровоизлияниями во внутренние органы и ткани. Причиной диатеза является гипофибриногенемия. Она возникает в связи с потреблением факторов коагуляции при внутрисосудистом свертывании и повышением фибринолитической активности (острый фибринолиз), наступающий в виде неадекватной защитной реакции на замедление кровотока и поступление в него тромбопластина из разрушенных эритроцитов. При внутрисосудистой коагуляции наряду с массивными отложениями фибрина в сосудах почек, легких потребляются и другие факторы свертывания. В крови снижается количество тромбоцитов, V, VIII и XIII факторов, появляются продукты деградации фибриногена.

Таким образом, клинические проявления гемолиза обусловлены развивающимся острым ДВС, циркуляторным шоком и острой почечной недостаточностью.

Клиническое течение гемолитического осложнения разделяют на 4 периода:

- 1) гемотранфузионный шок, характеризующийся острым внутрисосудистым гемолизом эритроцитов и циркуляторными расстройствами;
- 2) период олигоанурии (острая почечная недостаточность);
- 3) восстановление диуреза с признаками расстройств водносолевого обмена и полиурии при гипо- и изостенурии;
- 4) выздоровление с постепенным (3-6 месяцев) исчезновением анемии и улучшением функции почек.

Гемолитический шок при несовместимости по системе АВО наступает непосредственно во время трансфузии или

после нее. Больной жалуется на резкую слабость, чувство стеснения в груди, боль в голове, пояснице и животе. Появляются покраснение, сменяемое бледностью и цианозом лица, тошнота, рвота. Поднимается, а затем быстро падает артериальное давление, пульс учащается, возникает одышка, беспокойство, гипертермия и озноб, в тяжелых случаях – непроизвольное отхождение мочи, кала, судороги.

При несовместимости по системам резус, Келл и др. клинические проявления наступают позднее – через минуты и часы после трансфузии. У больных под наркозом и получающих кортикостероиды они выражены слабо в виде колебаний артериального давления, цианоза слизистых оболочек, кровоточивости в операционном поле.

Таким образом, **любые нарушения гемодинамики, гемокоагуляции, функции почек, розовое окрашивание мочи в связи с гемотрансфузией должны вызывать тревогу и немедленное определение внутрисосудистого гемолиза.** Для этого катетеризуется мочевого пузырь и берется кровь из вены в пробирку со стабилизатором (цитрат или оксалат натрия, гепарин). **Бурое окрашивание мочи (гемоглобинурия), и розовое или красное – плазмы после центрифугирования (гемоглобинемия) – достоверные признаки внутрисосудистого гемолиза.** В анализе мочи обнаруживаются протеинурия, глыбки гемоглобина и эритроциты сплошь в полях зрения. В анализе крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы до миелоцитов, анемия. Позднее появляются желтушность кожного покрова, увеличение непрямого билирубина в сыворотке крови.

Период олигоанурии наступает вслед за выведением больного из шока и длится в зависимости от тяжести поражения органов от 3 до 30 дней. При этом прогрессивно падает диурез и быстро нарастают признаки острой почечной недостаточности: слабость, адинамия, сонливость. Появля-

ется артериальная гипертензия и головная боль, развивается гастроэнтероколит, сопровождающийся тошнотой, рвотой, поносом. Нередко повреждается и печень. Она увеличивается в размерах, становится болезненной. Нарастает анемия. Глубокие нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния могут явиться причиной гипергидратации и отека легкого, а также нарушений работы сердца – тахикардии, аритмий и его остановки.

Период восстановления диуреза длится до 28 суток. Постепенно нарастает диурез вплоть до 3-5 литров в сутки при сохраняющейся гипо- и изостенурии. В этот период преобладают расстройства водно-солевого обмена и, в частности, гипокалиемия, приводящая к мышечной адинамии, судорогам, атонии желудка и кишечника, снимаемые введением 4-8 г солей калия внутрь.

Период выздоровления проявляется медленным (3-6 месяцев) восстановлением диуреза и купированием анемии.

Лечение гемотрансфузионного шока:

1. Немедленно после установления диагноза прекращают переливание эритроцитсодержащей среды (с обязательным сохранением этой трансфузионной среды) и одновременно начинают интенсивную инфузионную терапию (иногда в две вены) под контролем центрального венозного давления.
2. Для купирования нарушений гемодинамики и микроциркуляции переливание солевых растворов и коллоидов (оптимально – альбумина) проводится с целью не допустить гиповолемии и гипоперфузии почек, плазмы свежемороженой – для коррекции ДВС.
3. Для предупреждения образования солянокислого гематина в почечных канальцах внутривенно вводят раствор гидрокарбоната натрия, лактосол,

рингер-лактат с целью ощелачивания мочи (до рН 7,5-8,0) в течение всего периода гемоглобинемии.

4. При отсутствии анурии и восстановленном объеме циркулирующей крови для стимуляции диуреза и уменьшения осаждения продуктов гемолиза в дистальных канальцах нефронов назначают осмодиуретики (20% раствор маннитола из расчета 0,5 г/кг массы тела) или фуросемид в дозе 4-6 мг/кг массы тела. При положительном ответе на назначение диуретиков тактика форсированного диуреза продолжается. Одновременно показано проведение экстренного плазмафереза в объеме не менее 1,5 л с целью удаления из циркуляции свободного гемоглобина, продуктов деградации фибриногена с обязательным возмещением удаляемой плазмы переливанием плазмы свежзамороженной.
5. Для нейтрализации биологически активных веществ (гистамин, брадикинин, серотонин) вводят антигистаминные средства (димедрол, супрастин, эриус), внутривенно преднизолон в дозе 3-5 мг/кг массы тела.
6. Кислородотерапия (носовой катетер, маска, при необходимости респираторная поддержка, вплоть до ИВЛ).
7. Посиндромная терапия:
 - при отсутствии явных источников кровоточивости в гиперкоагуляционную фазу ДВС показано введение гепарина по 1000 ЕД в час с помощью инфузомата (под контролем показателей коагулограммы);
 - коррекцию метаболического ацидоза проводят буферными растворами под контролем кислотно-щелочного состояния;
 - если после переливания 1000 мл физраствора не достигнута стабилизация гемодинамики (АД), внутривенно

вводятся альбумин, реополиглюкин, растворы гидроксипрохлорида крахмала, гелофузин;

- при снижении АД до 70-80 мм рт. ст. – инотропная поддержка: допамин 2 мг/кг и выше (лучше через перфузатор) до стабилизации АД выше 90 мм рт. ст.;

- если почасовой диурез не менее 30 мл в час, применяют форсированный диурез, при этом достижение диуреза 100 мл/час – хороший прогностический признак;

- плазмаферез – удаление из циркуляции гемолизированных продуктов распада эритроцитов, иммунных комплексов, медиаторов воспаления и прочих патологических субстанций с замещением СЗП и отмытыми своими эритроцитами. Это средство второго порядка, если нет эффекта от форсированного диуреза (100 мл/час). Объем удаляемой плазмы должен быть не менее 30-40% ОЦП с замещением СЗП (не менее 800-1000 мл) и (при необходимости) альбумином. Некоторые авторы рекомендуют удаление 1-1,5 объема ОЦП с повторением процедур в течение суток;

- всю трансфузионную терапию проводить после иммунологического типирования путем индивидуального подбора в специальной лаборатории СПК.

5.1.2. Гипертермическая негемолитическая реакция

Основной **причиной** развития пирогенных реакций является введение в организм реципиента низкомолекулярных протеинов, продуктов распада лейкоцитов переливаемой крови. Высвобождающиеся при этом медиаторы воспаления (интерлейкин-1, интерферон) и фактор некроза опухоли стимулируют центр терморегуляции гипоталамуса. В возникновении посттрансфузионных пирогенных реакций

большое значение имеет аллоиммунизация (изосенсибилизация) больного повторными гемотрансфузиями или беременностями с образованием антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител, а также антител к плазменным белкам. Реакции обычно начинаются через 20-30 минут после трансфузии (иногда во время нее) или через некоторое время после трансфузии в сроки до 6 дней. В зависимости от тяжести клинического течения, температуры тела и длительности проявления различают три степени посттрансфузионных температурных (лихорадка) реакций: легкие, средние и тяжелые.

Легкие реакции сопровождаются повышением температуры тела в пределах 1 градуса, болями в мышцах конечностей, головной болью, познабливанием и недомоганием. Эти явления кратковременны, и обычно для их купирования не требуется каких-либо специальных лечебных мероприятий.

Средние реакции проявляются повышением температуры на 1,5-2 градуса, нарастающим ознобом, учащением пульса и дыхания, иногда крапивницей. При **тяжелых реакциях** температура тела повышается более чем на 2 градуса, наблюдается потрясающий озноб, цианоз губ, рвота, сильная головная боль, боль в пояснице и костях, одышка, крапивница или отеки (типа Квинке), лейкоцитоз. **Лечение** симптоматическое.

Основной мерой **профилактики** является использование лейкофильтрованных трансфузионных сред или эритроцитной взвеси, размороженной и отмытой, эритроцитной массы с удаленным лейкотромбослоем, фильтрованной, эритроцитарной взвеси с физиологическим раствором.

5.1.3. Анафилактический шок

Анафилактический шок (встречается у 1:700 человек) развивается у лиц с врожденным дефицитом IgA. Характерными отличительными чертами анафилактического шока,

обусловленного переливанием крови или ее компонентов, являются развитие его немедленно после введения нескольких миллилитров крови или ее компонентов и отсутствие повышения температуры тела.

Причины анафилактического шока в данных обстоятельствах является дефицит IgA у реципиентов и образование у них антиIgA антител после ранее проведенных переливаний крови или перенесенных беременностей, но нередко иммунизирующий агент не может быть четко верифицирован.

Клинические проявления наступают сразу же после введения нескольких миллилитров трансфузионной среды. Сопровождается резким падением артериального давления, акроцианозом, затрудненным свистящим дыханием и возможностью развития отека легкого. При этом дыхание становится клочочущим, появляется пенистая, иногда розовая мокрота.

Терапия анафилактической посттрансфузионной реакции у взрослых реципиентов включает прекращение переливания, немедленное введение адреналина под кожу, внутривенную инфузию физиологического раствора, назначение 100 мг преднизолона или гидрокортизона внутривенно. При наличии осложненного трансфузионного анамнеза и подозрении на дефицит IgA возможно использование предоперационно заготовленных аутологичных компонентов крови. При отсутствии такой возможности используют только размороженные отмытые эритроциты.

5.1.4. Аллергические реакции (крапивница)

Аллергические реакции встречаются в 3% инфузий в результате сенсибилизации к антигенам плазменных белков, различным иммуноглобулинам, антигенам лейкоцитов, тромбоцитов. Реакции подобного типа иногда могут наблюдаться у больных при первой трансфузии, без

предшествующих беременностей в анамнезе, и, по-видимому, обусловлены наличием «спонтанных» антител к иммуноглобулинам. Этот тип реакций распространен, и они обусловлены ответом IgA-тучных клеток реципиента на перелитый специфический антиген донора, который часто ассоциирован с тромбоцитами или плазменными белками. В основе реакции лежит процесс взаимодействия антигена с антителом. При этом стимулируется высвобождение в тканях биологически активных веществ – гистамина, серотонина, ацетилхолина, гепарина, кининов. Их воздействием на гладкие мышцы, в том числе кровеносных сосудов и бронхов, проницаемость сосудистой стенки обусловлено возникновение коллапса сосудов, отеков и крапивницы, спазма бронхов и приступов удушья.

Клинические проявления наряду с общими признаками лихорадочного состояния на первый план выступают симптомы аллергического характера – одышка, удушье, тошнота, рвота, отек лица, уртикарные высыпания на коже. Наряду с этим могут наблюдаться и симптомы анафилактического характера с нарушением дыхания, цианозом и иногда быстрым развитием отека легких.

Аллергические реакции предупреждаются использованием отмытых и особенно отмытых размороженных эритроцитов, эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами с фенотипированием эритроцитов реципиента и определением у него антиэритроцитарных антител. При переливании эритроцитсодержащих компонентов сенсibilизированному больному осуществляется индивидуальный подбор трансфузионной среды. Предварительное введение противогистаминных средств, в подобных случаях, также может снизить риск развития аллергических реакций.

Лечение осуществляется десенсибилизирующими средствами (димедрол, тавегил, супрастин, эриус, хлорид кальция, кортикостероиды).

5.1.5. Острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких

Трансфузионно-ассоциированное повреждение легких (TRALI – **Transfusion-Related Acute Lung Injury**) является одной из серьезных проблем современной трансфузиологии. TRALI занимает третье место по смертельным исходам, связанным с осложнениями трансфузии после гемолитического шока и инфекционных осложнений.

Первые сведения о том, что может происходить повреждение легких в раннем посттрансфузионном периоде, стали появляться в научной литературе в 1950-х гг. под разными названиями: «лейкоаггулятининовые трансфузионные реакции», «легочная реакция гиперчувствительности», «аллергические легочные реакции», «некардиогенный отек легких».

По определению Национального института сердца, легких и крови США, под TRALI понимают «остро возникающую гипоксемию в первые 6 часов после гемотрансфузии, при обязательном формировании инфильтратов в легких и отсутствии левожелудочковой недостаточности или других причин развития отека легких».

После переливания компонентов крови синдром TRALI регистрируется в 0,02–0,09%. Однако реальное количество таких проявлений, вероятно, выше, поскольку данное осложнение не всегда диагностируется и часто расценивается как циркуляторные нарушения вследствие «перегрузки» жидкостью.

Риск повреждения легких имеет место не только при трансфузии цельной крови, но и ее компонентов или препаратов иммунологического действия: эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы, внутривенных иммуноглобулинов, криопреципитата. Наиболее часто причиной TRALI является трансфузия свежезамороженной плазмы. Не описано ни одного случая повреждения легких при переливании препаратов альбумина.

Выделяют два механизма формирования **TRALI: иммуно-**
го и неиммунного генеза. В основе TRALI иммунного механизма
лежит иммунологический конфликт «донор — реципиент»: выработка антител к HLA или наличие антилейкоцитарных антител в трансфузируемых компонентах или препаратах крови. Антитела, которые содержатся в плазмодержащих компонентах крови, активируют комплемент, который, в свою очередь, вызывает агрегацию нейтрофилов и их секвестрацию в системе микроциркуляции. Активированные комплементом нейтрофилы являются источником протеаз и кислородных радикалов, которые вызывают повреждение эндотелия сосудов, в том числе легочных капилляров, с последующим повышением сосудистой проницаемости, выходом жидкости из капиллярной сети, что в итоге приводит к отеку легких. Донорские антитела могут непосредственно взаимодействовать с легочным эндотелием и моноцитами с прямой активацией этих клеток. Редкими вариантами иммунологической агрессии является взаимодействие антител реципиента с лейкоцитами доноров или антител и лейкоцитов разных доноров при массивных гемотрансфузиях. Чаще всего возникновение TRALI связывают с наличием в переливаемых компонентах крови донора специфических антител к антигенам HLA I и II классов. В ряде случаев развитие TRALI обусловлено взаимодействием антител донора с антигенами системы **HNA** (Human Neutrophil Antigen) экспрессированными на поверхности лейкоцитов реципиента.

Необходимо отметить, что HLA-антитела чаще обнаруживаются у женщин, многократных доноров, а также у женщин, имеющих в анамнезе две или более беременности. Развертывание клинической картины TRALI также описано после трансфузии компонентов крови от матери ребенку.

Предполагается, что при развитии TRALI неиммунного генеза основную роль в запуске повреждения легких играют два независимых фактора без вовлечения антител:

1) изменение реактивности гранулоцитов и/или эндотелия у пациентов, которым проводились гемотрансфузии на фоне критических состояний: сепсиса, политравмы, кровопотери, обширных хирургических вмешательств, лейкозов, проведения химиотерапии и пр.;

2) переливание компонентов консервированной крови, содержащих липиды или цитокины, которые приводят к активации гранулоцитов.

Так, при хранении заготовленной эритроцитарной массы происходит накопление продуктов распада клеточных мембран, содержащих биологически активные липиды (в частности, лизофосфатидилхолин), способствующие активации нейтрофилов с образованием провоспалительных медиаторов.

Клинически **TRALI** проявляется как сочетание острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и гипоксемии, что подтверждается патоморфологическими изменениями, обнаруженными при аутопсии пациентов, умерших от TRALI, в виде диффузной лейкоцитарной инфильтрации, интерстициального и альвеолярного отека легких, расширения капилляров.

Основными его симптомами являются одышка, кашель, пенистая мокрота, тахикардия, гипертензия. У всех пациентов выявляются диффузные инфильтраты на рентгенограмме органов грудной клетки. Но в отличие от ОРДС в большинстве случаев на фоне интенсивной терапии отмечается быстрая (менее чем через 96 часов) положительная динамика рентгенологической картины.

Диагноз TRALI устанавливается на основании снижения в течение 6 часов после гемотрансфузии индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 менее 300 мм рт. ст. либо сатурации крови (SaO_2) менее 90% при дыхании воздухом, **при исключении других возможных причин развития отека легких**. Отмечается раннее развитие и быстрое прогрессирование рентгенографических признаков в виде двухсторонней инфильтрации легочных

полей. Подтверждением диагноза TRALI является присутствие антител к гранулоцитам при имевшемся факте гемотрансфузии. При обнаружении антител выполняется проба на перекрестную лимфоцитотоксичность между плазмой донора и реципиента. При положительной пробе диагноз TRALI подтверждается, при отрицательной – предполагается.

В случаях возникновения трансфузионно-обусловленного повреждения легких необходимо немедленно прекратить внутривенные вливания, исключить острый гемолиз, анафилактическую или аллергическую реакцию. Особенностью интенсивной терапии у пациентов с установленным диагнозом TRALI является недопустимость применения фуросемида, вызывающего развитие тяжелой гипотензии. Целесообразно проведение инфузионной терапии на фоне мониторинга показателей центральной гемодинамики и осуществление респираторной поддержки, оксигенотерапии, интубации трахеи. Для коррекции гипотонии можно вводить допамин. В тяжелых случаях используются кортикостероиды.

На основании международного опыта внедрен протокол предупреждения развития TRALI у пациентов в критических состояниях, прежде всего, с политравмой. Он основан на исключении трансфузионных сред, содержащих антилейкоцитарные антитела, и включает в себя:

1) применение лейкоцитарных фильтров или микрофильтров в случае необходимости проведения массивных гемотрансфузий, позволяющих предотвратить HLA-аллосенсибилизацию и иммуносупрессию, а также негемолитические посттрансфузионные реакции;

2) использование отмытых эритроцитов и безлейкоцитной эритроцитарной массы у пациентов с высоким риском развития TRALI;

3) использование компонентов донорской крови с небольшими сроками хранения (эритроцитарная масса — до 14 суток хранения);

4) после выведения из травматического шока, на этапах лечения травматической болезни – разумное ограничение использования компонентов донорской крови (рестриктивный подход к использованию плазмосодержащих препаратов крови) с включением в терапию препаратов, стимулирующих гемопоэз.

5.2. Ранние неиммунные реакции и осложнения

5.2.1. Острый гемолиз

К острому гемолизу приводят недоброкачественность переливаемой крови, ее компонентов. Изменения их свойств могут быть связаны с денатурацией белков клеток крови и плазмы при перегревании, сверхдлительном консервировании, превышающих установленные сроки хранения; при использовании недоброкачественных, бактериально загрязненных стабилизирующих растворов, гемолизированной крови, эритромаcсы вследствие неправильной транспортировки (чрезмерное взбалтывание), колеблющегося температурного режима при их хранении (резкая смена температуры – перегревание, замораживание).

Оптимальная температура трансфузионных сред перед введением должна быть не ниже +35° С. Как правило, для ускоренного подогрева крови используют размораживатель плазмы, при его отсутствии горячую воду из водопровода, температура воды при этом контролируется не термометром, а на ощупь. При таких условиях подогревания возможен перегрев выше +38° С (+39 – +40° С), что приводит к денатурации белков, частичному изменению их структуры и гемолизу. Нельзя допускать повторного нагревания, даже до температуры +37° С.

Трансфузии охлажденной крови или СЗП, особенно в массивной дозе, со скоростью 50-100 мл/мин. могут

вызывать тяжелые нарушения деятельности сердца, вплоть до его остановки.

Клиническая картина осложнений при трансфузии крови или ее компонентов, подготовленных к использованию с нарушением температурных условий, характеризуется явлениями гемотрансфузионного шока, внутрисосудистого гемолиза и токсикоза. Все **лечебные мероприятия** аналогичны тем, которые проводят при посттрансфузионном шоке, вызванном переливанием несовместимой крови, с дополнительным введением антибиотиков широкого спектра действия.

Профилактика осложнений, связанных с бактериальным загрязнением, нарушением температурных условий хранения и применения крови и ее компонентов, включает:

1) строгое соблюдение асептики при заготовке крови и в процессе приготовления ее компонентов;

2) соблюдение правил транспортировки крови (использование специальных изотермических сумок);

3) абсолютную герметичность контейнеров с кровью (или любым компонентом крови) и хранение их при соответствующих для данного продукта условиях: эритроцитная масса, цельная консервированная кровь – при температуре +2 – +6° С в холодильнике, тромбоцитный концентрат – при +22° С при постоянном помешивании, СЗП – в морозильнике при -30 – -40° С;

4) обязательную макроскопическую оценку контейнера с кровью перед гемотрансфузией;

5) переливание трансфузионной среды из одного контейнера строго одному больному. Запрещается извлекать из контейнера часть крови (или ее компонентов), а остаток оставлять для последующего использования;

6) недопустимость использования трансфузионных сред с просроченным сроком годности. Цельная консервированная

кровь и эритроцитная масса хранятся в течение 24-35 дней (в зависимости от консерванта), тромбоцитный концентрат – не более 5 дней, срок хранения СЗП – не более 1 года. Срок годности исчисляется со дня заготовки крови, а не со времени приготовления соответствующего компонента;

7) температура воды (или специальных прикроватных устройств для подогрева трансфузионного раствора) для подогрева контейнера с кровью должна быть не выше +37° С. Повторный подогрев крови или ее компонентов не рекомендуется;

8) трансфузии необходимо осуществлять исключительно одноразовыми системами.

5.2.2. Бактериальный шок

Основной **причиной** бактериального шока является попадание эндотоксина бактерий в трансфузионную среду. Инфицирование крови и ее компонентов чаще всего происходит в процессе их заготовки:

1) при нарушении герметичности укупорки, повторном прокалывании иглой тубуса пластикового контейнера, изъятии отдельных порций крови, а также при транспортировке, хранении и использовании неправильной методики трансфузии;

2) при недостаточной обработке кожи рук донора перед взятием крови;

3) при подготовке крови к переливанию или в процессе хранения консервированной крови (с увеличением срока хранения риск бактериальной контаминации возрастает);

4) при несоблюдении температурного режима хранения.

Кроме того, кровь может быть контаминирована микроорганизмами, присутствующими в крови донора в момент взятия крови (например, иерсени). Для этих осложнений характерно:

1) крайне тяжелое клиническое течение с появлениями признаков тяжелого токсикоза;

2) возникновение тяжелых реакций и осложнений одновременно у многих больных в одном или нескольких лечебных учреждениях после переливания крови и ее компонентов, заготовленных на одной и той же станции, в одни и тот же день;

3) признаки бактериального загрязнения (ранний гемолиз, желатинообразные изменения плазмы, наличие в ней пленки, сгустков, мутности, хлопьев и др.), обнаруживаемые в нескольких контейнерах или флаконах с кровью, ее компонентами, заготовленными одновременно с перелитой средой;

4) выявление при бактериологическом исследовании однородной микрофлоры, высеваемой из остатков переливавшейся крови, ее компонентов или в этих же средах и в консервирующих растворах (той же серии), заготовленных в этот же день, а нередко и из крови реципиента.

Клиника бактериального шока характеризуется быстрым развитием и начинается с озноба, высокой температуры. Вначале кожа теплая, сухая и розовая, затем становится холодной, бледной, а при тяжелом шоке – цианотичной. Развивается тахикардия, гипотония (не менее чем на 30 мм рт. ст.), аритмия, нарушения психического состояния, тошнота, рвота, диарея, боли в мышцах.

При появлении клинических признаков, подозрительных на бактериальную контаминацию, необходимо немедленно прекратить переливание. Исследованию на наличие бактерий подлежат кровь реципиента, подозреваемая трансфузионная среда, а также все другие переливаемые внутривенно растворы. Исследование необходимо проводить как на аэробную инфекцию, так и на анаэробную, желательнее с использованием аппаратуры, обеспечивающей экспресс-диагностику. **Комплекс лечебных мероприятий** включает

немедленное назначение (в том числе и внутривенное) 2-3 антибиотиков широкого спектра действия, проведение противошоковых мероприятий с обязательным введением реополиглюкина, маннитола, глюкозо-новокаиновой смеси, 10% альбумина или протеина, проведением обменного переливания крови с целью быстрой нормализации артериального давления, коррекцию нарушений гемостаза (ДВС).

Профилактика бактериальной контаминации трансфузионной среды заключается в тщательном соблюдении правил асептики при пункции вены и пластикового контейнера, постоянном контроле температурного режима и сроков хранения компонентов крови, визуальном контроле компонентов крови перед их переливанием.

К осложнениям, связанным с переливанием недоброкачественной крови, относится и переливание **перегретой крови**, гемолизированной и денатурированной вследствие длительного хранения, если для ускоренного подогрева крови используется водяная баня или горячая вода, при этом температура не контролируется термометром. Возможен перегрев крови выше $+38^{\circ}\text{C}$, что приводит к денатурации белков, изменению их структуры. Особенно вредно повторное согревание, даже до $+37^{\circ}\text{C}$. Развивается клиническая картина гемотрансфузионного шока.

Профилактика осложнений подобного рода:

- 1) соблюдение правил асептики при заготовке и переработке донорской крови;
- 2) правильная транспортировка, хранение компонентов крови и подготовка их к гемотрансфузии (макроскопическая оценка);
- 3) использование компонентов крови с учетом сроков годности;
- 4) использование одноразовых систем для гемотрансфузии.

5.2.3. Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (острая волемиическая перегрузка)

Острое расширение и остановка сердца во время трансфузии может произойти вследствие перегрузки правого сердца большим количеством быстро влитой в венозное русло крови или другой трансфузионной среды, а также при почечной недостаточности. При этом дренажная функция правого сердца оказывается недостаточной, и в системе полых вен и предсердия возникает застой крови. Нарушение острого и коронарного кровотока сказывается на обменных процессах, проводимости и сократительной способности миокарда – снижается его тонус вплоть до атонии и асистолии. Это осложнение возникает редко. Предрасполагающим моментом к его развитию является наличие тяжелой хронической анемии, поражение сердечной мышцы больного (воспаление, склеротические, дистрофические изменения, пороки сердца и другие заболевания).

Клиническая картина перегрузки сердца развивается быстро – в течение 1-4 часов от начала трансфузии – и заключается в появлении признаков застоя в малом круге кровообращения: затрудненного дыхания, чувства стеснения в груди, цианоза губ и лица, влажных хрипов в легких, диффузного затемнения в легких при рентгеновском обследовании грудной клетки, резким падением АД. Быстро нарастает центральное венозное давление и падает сердечная деятельность, вплоть до остановки сердца.

Профилактика острого расширения сердца – капельное переливание трансфузионной среды. Больным с наличием сердечной патологии при нормальном объеме циркулирующей крови количество вливаемой жидкости следует ограничить минимально необходимым. Безопасной скоростью гемо-

трансфузии считается 1 мл на 1 кг массы тела пациента в час. При необходимости переливания больших объемов плазмы показано назначение диуретиков перед трансфузией.

Лечение циркуляторной перегрузки, острого расширения сердца следует начинать немедленно после появления первых признаков осложнения. Прежде всего, необходимо прекратить внутривенное вливание и перевести больного в сидячее положение. Затем больному назначают оксигенотерапию и мочегонные средства. Для нормализации гемодинамики используют вазопрессорные амины (норадреналин, мезатон, эфедрин и др.) и гипертонические растворы глюкозы. Внутривенно вводят строфантин, коргликон, а при брадикардии – атропин. Если признаки гипervолемии не проходят, возникают показания к экстренному плазмаферезу. При наступлении клинической смерти применяют комплекс реанимационных мероприятий: искусственная вентиляция легких, непрямой или прямой массаж сердца и др.

5.2.4. Синдром массивных гемотрансфузий

Синдром массивных гемотрансфузий является собирательным понятием для обозначения осложнений, связанных с трансфузиями, значительных количеств компонентов крови (превышающих объем крови пациента), быстрым их введением, использованием препаратов большого срока хранения (за исключением криоконсервации). Консервированная донорская кровь не подобна крови, циркулирующей у больного. Необходимость сохранения крови в жидком состоянии вне сосудистого русла требует добавления в нее растворов антикоагулянтов и консервантов. Несвертывание (антикоагуляция) достигается добавлением лимоннокислого натрия (цитрата) в таком количестве, которое достаточно для связывания ионизированного кальция. Жизнеспособность кон-

сервированных эритроцитов поддерживается снижением уровня рН и избыточным количеством глюкозы. В процессе хранения калий постоянно покидает эритроциты и, соответственно, его уровень в плазме повышается. Результатом метаболизма аминокислот плазмы является образование аммиака. В конечном счете, консервированная кровь отличается от крови, находящейся в сосудистом русле. Консервированная донорская кровь при массивных трансфузиях существенно изменяет состояние внутренней среды организма и вызывает неблагоприятное побочное действие из-за наличия гиперкалиемии, различной степени гипергликемии, повышенной плотности, повышенного уровня аммиака и фосфатов. Когда произошло тяжелое массивное кровотечение и необходимо достаточно быстрое и большое по объему переливание консервированной крови или эритроцитной массы, то в этих обстоятельствах различия между циркулирующей кровью и консервированной становятся клинически значимыми.

Некоторые из опасностей массивных переливаний зависят исключительно от количества перелитых компонентов крови (например, риск передачи вирусных инфекций и иммунных конфликтов возрастает при использовании большого числа доноров). Ряд таких осложнений, как цитратная и калиевая перегрузки, в большой степени зависят от скорости переливания. Другие проявления массивных трансфузий зависят и от объема, и от скорости переливания (например, гипотермия).

Массивное переливание одного объема циркулирующей крови (3,5-5,0 л для взрослых) в течение 24 часов может сопровождаться метаболическими нарушениями, сравнительно легко поддающимися терапии. Однако тот же объем, введенный в течение 4-5 часов, может вызвать значительные, трудно корректирующиеся, метаболические нарушения.

Клинически наиболее значимы следующие проявления синдрома массивных трансфузий.

5.2.4.1. Цитратная интоксикация

Вводимый с переливаемой средой цитрат натрия быстро связывается ионизированным кальцием, мобилизуемым из костного депо. Однако при быстрой трансфузии со скоростью более 100 мл/мин. или у больных с исходной гипокальциемией (гипопаратиреоз, гипопропротеинемия, метаболический алкалоз, хроническая почечная недостаточность) возможно развитие транзиторной гипокальциемии, при которой нарушается сократимость как гладких, так и поперечно-полосатых мышц. Это ведет во время или в конце переливания к тяжелым расстройствам кровообращения в виде уменьшения сердечного выброса, брадикардии и нарушений ритма сердечных сокращений (вплоть до мерцания желудочков), повышению ЦВД, снижению артериального давления, судорогам.

Профилактика состоит в ограничении скорости трансфузии – не более 40-60 мл/мин. При этой скорости происходит адекватная мобилизация ионизированного кальция из костного депо и профилактическое введение препаратов кальция необязательно. Если в силу клинической ситуации необходим высокий темп переливания компонентов крови, то на каждую дозу трансфузионной среды вводится 5 мл 10% раствора хлорида или глюконата кальция.

При развитии симптомов гипокальциемии необходимо прекратить трансфузию, внутривенно ввести 10-20 мл 10% раствора хлорида кальция, записать ЭКГ, исследовать электролиты крови.

5.2.4.2. Нарушения гемостаза

Введение значительных количеств консервированной крови в 20-25% случаев приводит к повышению кровоточивости в хирургической ране, в зоне венепункции, возникновению гематурии и кровоизлияний. Кровотечения носят упорный характер и не поддаются гемостатической терапии.

Механизм нарушения гемостаза и развития геморрагического диатеза можно представить следующим образом:

1) низкое содержание тромбоцитов и некоторых факторов свертывания в консервированной крови при массивных переливаниях создает эффект дилуционного дефицита;

2) иммунологическая несовместимость крови разных доноров и реципиента вызывает агрегацию тромбоцитов, белков с последующей их секвестрацией, что ведет к тромбоцитопении и дефициту факторов свертывания крови;

3) нарушение микроциркуляции в результате микротромбозов белково-клеточными агрегатами приводит к метаболическому ацидозу в тканях, освобождению тканевого тромбопластина, диссеминированному микротромбозу и коагулопатии потребления;

4) внутрисосудистый микротромбоз, значительное количество активаторов и проактиваторов фибринолиза в консервированной крови и гипофибриногенемия – факторы, повышающие фибринолитическую активность, – фибринолиз.

Терапевтический подход к больным, у которых диагностирован ДВС-синдром вследствие массивных трансфузий, основан на заместительном принципе. Плазма свежезамороженная предпочтительней, чем криопреципитат, потому что содержит оптимальный набор плазменных факторов свертывания и антикоагулянтов. Криопреципитат может быть использован, если подозревается выраженное снижение уровня фибриногена в качестве главной причины нару-

шения гемостаза. Трансфузия тромбоцитного концентрата в этой ситуации абсолютно показана при снижении их уровня у больных ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. Успешное купирование кровоточивости наблюдается при повышении уровня тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$.

Важнейшее значение имеет прогнозирование развития синдрома массивных трансфузий при необходимости массивного переливания. Если тяжесть кровопотери и необходимое количество эритроцитов, солевых растворов и коллоидов для восполнения велики, то тромбоцитный концентрат и плазма свежезамороженная должны быть назначены до развития гипокоагуляции. Можно рекомендовать переливание $200\text{-}300 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов (4-5 единиц тромбоцитного концентрата) и 500 мл плазмы свежезамороженной на каждый перелитый 1 л эритроцитной массы или взвеси в условиях восполнения острой массивной кровопотери.

5.2.4.3. Ацидоз

В процессе хранения консервированной крови в трансфузионной среде происходит накопление кислых продуктов анаэробного окисления углеводов. Кроме того, в качестве консерванта до настоящего времени чаще всего используется цитрат натрия, также имеющий кислую реакцию. Наряду с этим больные, наиболее часто являющиеся реципиентами трансфузионных сред, нередко еще до начала трансфузионной терапии имеют резко выраженный метаболический ацидоз вследствие травмы, значительной кровопотери и, соответственно, гиповолемии. Трансфузия такой среды, особенно на фоне острой кровопотери и значительных микроциркуляторных нарушений, способна существенно нарушить кислотно-щелочной баланс.

Ацидоз не имеет специфических клинических признаков, на его фоне понижается тонус периферических сосудов,

увеличивается риск таких осложнений нарушенной микроциркуляции, как «шоковое» легкое, ОПН. Основной мерой, направленной на **профилактику** и коррекцию трансфузионного ацидоза, является адекватное восстановление ОЦК и органной перфузии.

5.2.4.4. Гиперкалиемия

В процессе хранения цельной крови или эритроцитной массы уровень калия во внеклеточной жидкости повышается к 21 дню хранения соответственно с 4,0 ммоль/л до 22 ммоль/л и 79 ммоль/л с одновременным уменьшением натрия. Такое перемещение электролитов при быстром и объемном переливании должно быть принято во внимание, т. к. при некоторых обстоятельствах у пациентов в критическом состоянии оно может играть определенную роль. Необходим лабораторный контроль уровня калия в плазме крови реципиента и ЭКГ мониторинг (появление аритмии, удлинение комплекса QRS, острого зубца Т, брадикардии) с целью своевременного назначения препаратов глюкозы, кальция и инсулина для коррекции возможной гиперкалиемии.

С целью **профилактики** следует применять препараты крови малых сроков хранения (не более 7 дней).

5.2.4.5. Гипотермия

Больные в состоянии геморрагического шока, нуждающиеся в переливании больших объемов эритроцитной массы или консервированной крови, нередко имеют сниженную температуру тела еще до начала трансфузионной терапии, что обусловлено уменьшением скорости метаболических процессов в организме с целью сохранения энергии. Однако при тяжелой

степени гипотермии снижается способность организма к метаболической активации цитрата, лактата, аденина и фосфата. Гипотермия замедляет скорость восстановления 2,3-дифосфоглицерата, что ухудшает отдачу кислорода. Переливание «холодной» консервированной крови и ее компонентов, хранимых при температуре +4° С, направленное на восстановление нормальной перфузии, может усугубить гипотермию и связанные с ней патологические проявления. В то же время согревание собственно трансфузионной среды чревато развитием гемолиза эритроцитов. Большее значение имеет согревание операционного стола, температура в операционных, быстрое восстановление нормальной гемодинамики.

Профилактика синдрома массивных трансфузий заключается в отказе от применения в практике только гемотрансфузии. Переливание массивных доз однокрупной крови, подогретой до +37° С, максимально коротких сроков хранения должно проводиться лишь по жизненным показаниям – шок, массивная кровопотеря, тяжелые гемодинамические нарушения. Дозу переливаемой цельной крови следует ограничивать за счет использования эритроцитной массы, в том числе замороженной и отмытой в сочетании с современными кровезаменителями нового поколения, добываясь гемодилуции.

Лечение ДВС-синдрома, обусловленного массивной гемотрансфузией, основано на комплексе мероприятий, направленных на нормализацию системы гемостаза и устранения ведущих проявлений синдрома – в первую очередь шока, капиллярного стаза, нарушений кислотно-щелочного и водного баланса, поражения легких, почек.

5.2.5. Тромбоэмболия легочной артерии

При попадании в венозную систему различной величины сгустков, образовавшихся в переливаемой крови или за-

несенных из тромбированных вен больного при предшествующих венепункциях, они мигрируют с током крови в малый круг кровообращения и закупоривают ветвь либо основной ствол легочной артерии.

Клиника эмболии легочной артерии характеризуется внезапным ухудшением состояния больного вплоть до полной потери сознания, коллапса, появляется резкий цианоз, особенно верхней половины туловища, набухание шейных вен, боль в грудной клетке, одышка, кашель, иногда кровохарканье.

Для предупреждения осложнения необходимо:

- 1) правильно стабилизировать (заготавливать) кровь, чтобы в ней не было сгустков;
- 2) пункцию вены производить с минимальной травмой, избегать повторных пункций;
- 3) не прибегать к пункции тромбированных вен.

Лечение тромбоэмболии легочной артерии комплексное. Наряду с болеутоляющими и сердечно-сосудистыми средствами применяют тромболитические препараты (фибринолизин, стрептокиназу и урокиназу). Для лечения фибринолизином в 500 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия растворяют 100 000 ЕД фибринолизина и добавляют 10 000 ЕД гепарина. Смесь вводят внутривенно в течение 6 часов. После начала введения в систему вводят 5000 ЕД гепарина. Через 6 ч после окончания лечения фибринолизином в/м вводят 10 000 ЕД гепарина. При хорошей переносимости на следующие сутки в/в вводят 8000 ЕД фибринолизина и 10 000 ЕД гепарина по той же методике.

5.2.6. Воздушная эмболия

Воздушная эмболия – осложнение, обусловленное погрешностями в технике гемотрансфузии. Она развивается в

результате попадания вместе с переливаемой кровью не менее 2 мл воздуха. Последний устремляется в правое предсердие, а из него – в легочную артерию, где создается воздушный эмбол, рефлекторно вызывающий спазм и механически препятствующий кровообращению. Клиническая картина характеризуется резким затруднением дыхания, одышкой, болями и чувством давления за грудиной, цианозом губ, шеи, лица, тахикардией. Возможны катастрофическое падение АД и остановка кровообращения. Пульс нитевидный. Смерть через несколько минут от острой асфиксии.

Основными **причинами** воздушной эмболии являются:

- неправильное обращение с катетеризированными центральными венами (снимать заглушку с катетера можно только в горизонтальном положении пациента, желательно на вдохе, нельзя оставлять катетер открытым);
- использование нагнетательной аппаратуры для внутривенных инфузий и трансфузий. Данная методика при внутривенных трансфузиях запрещена действующей «Инструкцией по применению компонентов крови»;
- неправильное заполнение трансфузионной средой системы для переливания крови.

Мерой **первой помощи** при попадании воздуха в вену является:

- 1) опускание головного конца кушетки (кровати) с приподниманием ее ножного конца;
- 2) проведение посиндромной терапии, ИВЛ, при необходимости – реанимационные мероприятия.

Профилактика:

- 1) тщательный монтаж и проверка на герметичность систем и аппаратуры перед началом гемотрансфузии, тщательное заполнение кровью или другой трансфузионной средой всех трубок системы или аппарата;
- 2) во время трансфузии рядом с больным должен постоянно находиться врач или медсестра.

5.3. Отдаленные иммунные реакции и осложнения

5.3.1. Отсроченный гемолиз

Отсроченные гемолитические реакции могут возникнуть через 5-10 дней после переливания переносчиков газов крови в результате иммунизации реципиента предшествующими трансфузиями. В результате любой трансфузии в организме реципиента происходит выработка новых антител. Срок сенсibilизации составляет в среднем 7-14 дней. Если новая трансфузия переносчиков газов крови совпала по времени с антителообразованием, то появляющиеся антитела могут вступать в реакцию с циркулирующими в русле крови реципиента эритроцитами донора. Реакции обычно проявляются лихорадкой с замедленным гемолизом. Гемолиз носит внесосудистый характер и не сопровождается гемоглобинемией и гемоглинурией. Олигурия, острая почечная недостаточность и ДВС чаще не развиваются.

Диагноз устанавливается на основании беспричинного (нет кровотечений) снижения уровней гемоглобина, гематокрита и положительной прямой пробы Кумбса, указывающей на наличие донорских антиэритроцитарных антител. Специфического лечения не требуется, однако необходим контроль функции почек и индивидуальный подбор донора для последующих трансфузий.

При развитии отсроченного гемолиза необходимо перепроверить группу крови реципиента, определить прямой антиглобулиновый тест (обычно положительный), определить содержание неконъюгированного гемоглобина (обычно увеличено).

Профилактика: тщательный лабораторный скрининг

антител к эритроцитам в плазме реципиента и выбор эритроцитов, совместимых с этими антителами.

5.3.2. Реакция «трансплантат против хозяина»

Болезнь трансплантат против хозяина обычно наблюдается после аллогенной трансплантации органов, тканей, в том числе костного мозга. Эта болезнь редко отмечалась после переливания клеточных компонентов крови и при ее возникновении она получила название трансфузионно обусловленная болезнь трансплантат против хозяина (ТО-БТПХ).

ТО-БТПХ может возникать у больных с иммунодепрессией или иммунодефицитом врожденным или приобретенным (химио- и лучевая терапия, СПИД), получающих с трансфузией иммунологически компетентные клетки – донорские лимфоциты. Перелитые гистосовместимые Т-лимфоциты пролиферируют и приживаются у иммунокомпетентного хозяина, который не способен отторгать чужеродные клетки (*J. Hoak, J. Coereke, 1976*).

Большинство авторов считает, что минимальная доля лимфоцитов, способная вызывать ТО-БТПХ, составляет 10^7 жизнеспособных клеток (*C. Brubaker, 1988*), т. е. для этого достаточно трансфузии одной дозы концентратов эритроцитов, тромбоцитов или гранулоцитов.

ТО-БТПХ относится к тяжелейшим осложнениям, чаще всего заканчивающимся летально.

Клинически болезнь проявляется кожной сыпью, диареей, гепатитом, резкой панцитопенией, более глубокой у больных лейкозами. Это объясняется тем, что в отличие от болезни трансплантат против хозяина, возникающей при трансплантации костного мозга, гемопоэз при ТО-БТПХ осуществляется клетками реципиента, которые «атакуются» донорскими Т-лимфоцитами.

Возникновение ТО-БТПХ – одно из опасных гемотрансфузионных осложнений, генез которого до конца не изучен. Предлагаемые методы лечения этого заболевания не считаются отработанными и эффективными, поэтому основным средством остается его предупреждение. В настоящее время единственно эффективным методом **профилактики** ТО-БТПХ является предтрансфузионное гамма-облучение клеточных компонентов крови. Показано, что доза 1500 рад может снизить на 90% ответ на вызванную митогеном стимуляцию лимфоцитов в культуре (K. Anderson, H. Wtinstein, 1990).

5.3.3. Посттрансфузионная пурпура (аутоиммунная тромбоцитопения)

Посттрансфузионная пурпура – редкое осложнение переливания эритроцитов или тромбоцитного концентрата, развивающееся в результате образования антитромбоцитарных антител против антигена, имеющегося в перелитых тромбоцитах донора, и перекрестной чувствительности этих антител к собственным тромбоцитам пациента. Через 5–10 дней после трансфузии развивается острая и тяжелая тромбоцитопения (тромбоцитов менее $100 \times 10^9 / \text{л}$) в результате разрушения собственных тромбоцитов. Тромбоцитопенический диатез клинически проявляется петехиальной кровоточивостью, наблюдается лихорадка, признаки ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Диагноз подтверждается выявлением специфичных антитромбоцитарных антител и прямой антиглобулиновой пробой с тромбоцитами.

Лечение проводится большими дозами глюкокортикоидов, внутривенным введением больших доз иммуноглобулина (2 г/кг массы тела), плазмаферезом, трансфузией свежезамороженной плазмы.

Профилактика: применение концентрата тромбоцитов, совместимого с антителами реципиента.

5.3.4. Аллоиммунизация

Аллоиммунизация развивается в результате повторных трансфузий крови и ее компонентов, которые приводят к реакциям крови реципиента с большим числом «чужеродных» для него антигенов. Образующиеся в результате антитела могут быть причиной поздних реакций, спустя много дней, недель или месяцев после очередных гемотрансфузий. Клинически это выражается всеми симптомами посттрансфузионных реакций с образованием антител к антигенам – HLA, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов. Они чаще всего являются серологическими реакциями и пробой Кумбса.

Аллоиммунизация к антигенам тромбоцитов нередко может явиться причиной развития рефрактерности к трансфузиям концентратов тромбоцитов.

Методы **профилактики** аллоиммунизации состоят в учете трансфузионного анамнеза (наличие посттрансфузионных реакций). При необходимости гемотрансфузии должны производиться с учетом наличия антител, требуют специального подбора трансфузионной среды (реакция Кумбса), а также использования компонентов крови, обедненных лейкоцитами.

5.4. Отдаленные неиммунные реакции и осложнения

5.4.1. Метаболические нарушения (гемосидероз органов)

Многократные трансфузии эритроцитной массы больному без кровопотери и с анемией (апластические и

наследственные гемолитические анемии) в результате распада эритроцитов приводят к избыточному накоплению железа в клетках паренхиматозных органов, вызывая повреждение тканей и с последующим развитием сердечной, печеночной и почечной недостаточности. Клинически гемосидероз проявляется типичным темным окрашиванием кожных покровов (серо-темное лицо), повышенной концентрацией сывороточного железа и ферритина, признаками печеночной, легочной, сердечно-сосудистой недостаточности.

Профилактикой гемосидероза является ограничение трансфузий и проведение их по специальным программам, обеспечивающим минимальную нагрузку организма железом, с обязательным определением концентрации сывороточного ферритина и железа с расчетом на основании этого количества железа в организме реципиента после каждой дозы трансфузии.

Основным методом **лечения** гемосидероза является назначение железосвязывающего препарата (десферриоксамин или десферрала), который увеличивает выделение железа с мочой.

5.4.2. Инфекционные гемотрансмиссивные заболевания

При переливании компонентов крови могут передаваться следующие инфекции: гепатит В и С, ВИЧ, сифилис, болезнь Шагаса (*Trypanosoma cruzi*), малярия, цитомегаловирусная инфекция и другие редкие инфекции, включая парвовирус В19 человека, бруцеллез, вирус Эпштейна-Барр, токсоплазмоз, инфекционный мононуклеоз и болезнь Лайма. Так как указанные заболевания могут развиваться через дни, недели и месяцы после трансфузий, их связь с трансфузиями часто тяжело установить.

5.4.2.1. Вирусные гепатиты

Сывороточный гепатит (вирусный гепатит В) – одно из тяжелейших осложнений, возникающих при переливании крови и ее компонентов. Специфическим возбудителем посттрансфузионного гепатита считается вирус В, открытый как австралийский антиген. Клетки печеночной паренхимы, инфицированные вирусом гепатита В, синтезируют определенное количество антигена, который освобождается из инфицированных клеток в сыворотку в количестве, достаточном для его выявления различными иммунологическими методами. Поскольку выделить его невозможно, комитетом экспертов ВОЗ австралийский антиген признан специфическим маркером сывороточного гепатита В (HBsAg). Новый иммунологический тест на HB-антиген позволяет выявить заболевание до развития клинической картины. У больных гепатитом вирус выявляется в сыворотке крови задолго до появления клинических признаков болезни, а также в ее остром периоде и спустя два месяца, а иногда и нескольких лет после заражения. Вирус В, содержащийся в крови лиц, перенесших гепатит В, способен сохранять инфекционность как в цельной крови, так и в ее компонентах, за исключением альбумина и иммуноглобулина, ввиду их специфической технологии приготовления. Особую опасность в плане заражения представляют доноры в инкубационном периоде, продолжительность которого составляет до 12 месяцев, и перенесшие безжелтушную форму вирусного гепатита. Парентеральное заражение гепатитом А возникает крайне редко, обычно болезнь передается воздушно-капельным и фекально-оральным путем. Заражение вирусным гепатитом происходит при переливании реципиенту крови или ее компонентов от донора, страдающего вирусным гепатитом В и С. Вирусы гепатита В и С передаются в основном

парентерально, однако заражение может произойти не только при трансфузии, но и при контакте пораженной кожи и слизистых оболочек с инфицированной средой и случайных травмах, загрязненными вирусом инструментами. Риск передачи гепатита В и С в настоящее время остается высоким, имеющим тенденцию к снижению благодаря тестированию доноров на носительство HBsAg, определению уровня АЛТ и анти- HBs антител. Самоанкетирование доноров также помогает повысить безопасность трансфузий.

Все компоненты крови, не подвергающиеся вирусной активации, несут в себе риск передачи гепатита. Наличие «серонегативного окна» и возможности сдачи крови в этот период делают необходимым проведение тестирования всех компонентов крови методами ИФА и ПЦР, а также проведение карантинизации плазмы. Заготовленная СЗП (свежезамороженная плазма) хранится не менее шести месяцев, после чего у донора повторно берут анализы на наличие инфекционных заболеваний, и только при отрицательных результатах исследований плазма выдается в лечебное учреждение.

5.4.2.2. Синдром приобретенного иммунодефицита

Передача вируса иммунодефицита человека трансфузионным путем составляет около 2% всех случаев синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Известно, что СПИД вызывается вирусом, инфицирующим Т-хелперы, В-лимфоциты, макрофаги, клетки центральной нервной системы. В результате цитогенного действия вируса гибнут Т-лимфоциты. Страдает иммунная система – отмечается прогрессирующее снижение Т-хелперов, продукции интерлейкина-2, функциональная активность В-лимфоцитов по-

вышается, снижается продукция гамма-интерферона, что ведет к функциональной несостоятельности естественных киллеров, появляются аутоантитела. У больных развивается лимфоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, появляется повышенная чувствительность к банальным инфекциям. Прогрессирование инфекции приводит к различным клиническим проявлениям – неврологическим расстройствам, лимфоаденопатии, повышенной утомляемости, потере веса, приступам лихорадки. Большая часть больных погибает. Характерной особенностью ВИЧ-инфекции является длительный инкубационный период – 2-3 месяца. В этой стадии антитела к ВИЧ не определяются, клинических проявлений нет.

Профилактика трансфузионного заражения, в первую очередь, связана со скринингом доноров на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека, что существенно снижает риск передачи этой вирусной инфекции. Однако наличие длительного периода образования специфических антител после заражения (6-12 недель) делает практически невозможным полное исключение риска передачи ВИЧ. Поэтому для предупреждения вирусных инфекций, передающихся трансфузионным путем, необходимо соблюдение следующих правил:

- переливание крови и ее компонентов должно производиться только по жизненным показаниям;
- тотальный лабораторный скрининг доноров и их селекция, отвод доноров из групп риска, преимущественное использование безвозмездного донорства, самоанкетирование доноров снижают риск передачи вирусных инфекций;
- более широкое использование аутодонорства, карантинизация плазмы, реинфузии крови также повышают вирусную безопасность трансфузионной терапии.

5.4.2.3. Малярия

Донор, перенесший малярию в прошлом, а тем более болевший в момент взятия крови, может быть источником заражения реципиента малярией.

Клиническое течение трансфузионной малярии ничем не отличается от такого при обычной малярии. Инкубационный период продолжается 7-10 дней.

Профилактика заключается в тщательном обследовании доноров. При увеличении печени или селезенки, или даже при подозрении на увеличение органов, необходимо обследовать кровь (в случае латентной малярии обнаруживается моноцитоз, а в мазках крови может быть найден плазмодий малярии). Опасность заражения малярией от доноров, имеющих в анамнезе малярию, сводится к минимуму при использовании консервированной крови, хранившейся 5-7 дней, так как за это время плазмодий малярии погибает.

ГЛАВА 6. ПРЕПАРАТЫ КРОВИ, ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Несмотря на значительное сокращение показаний к переливанию цельной крови и ее компонентов, возрастающие потребности практической хирургии в них не могут быть полностью удовлетворены. В то же время использование цельной крови или ее компонентов в ряде случаев представляет определенную опасность для реципиента, и использование препаратов, получаемых из крови, позволяет получить более выраженный терапевтический эффект и снизить вероятность развития многих посттрансфузионных реакций и осложнений. Препараты крови – это фракции компонентов крови, выделенные в чистом виде.

По терапевтической направленности препараты крови можно разделить на группы:

1. Комплексного действия (альбумин).

2. Корректоры свертывающей системы.

2.1. Корректоры свертывающей системы для внутривенного применения. (Криопреципитат, PPSB, Агемфил А, Агемфил В).

2.2. Корректоры свертывающей системы для наружного использования.

2.2.1. Корректоры свертывающей системы для наружного использования, на основе донорской плазмы (тромбин, гемостатическая губка, фибринная пленка).

2.2.2. Корректоры свертывающей системы для наружного использования, на основе вспомогательных элементов (губка гемостатическая коллагеновая, губка желатиновая).

3. Иммунобиологического действия (иммуноглобулины).

6.1. Препараты комплексного действия

К препаратам комплексного действия относят **альбумин**. Белки являются важной составляющей частью плазмы, содержание которых находится в пределах 7–8% от её массы (65–85 г/л), и наибольшая часть из них представлена альбумином, который составляет 4–5% плазмы (35–40 г/л).

Альбумин – это уникальный полипептид относительно малой молекулярной массы (65 000–70 000 Дальтон), состоящий из 585 аминокислот. Синтез альбумина, как и других белков, происходит в печени со скоростью 0,2–1,3 г/кг массы тела в сутки. Регуляция синтеза осуществляется осморцепторами, расположенными в экстраваскулярном пространстве в печени, и зависит от осмотического, онкотического давлений и осмолярности. Период полужизни физиологического альбумина составляет 21 день. Альбумин является преимущественно внеклеточным белком, и в противоположность общепринятому мнению более 50% альбуминов в организме находятся вне сосудистого русла. В плазме содержится около 40% альбумина, остальная часть представлена его обменными депо в тканях, преимущественно – коже (40%), а также в мышцах и органах (20%).

Функциональность этого белка в организме очень высока. Он обладает высокой онкотической активностью, поддерживает осмотическое давление в циркулирующей крови, что обуславливает гемодинамическое действие препарата. Так, переливание 200 мл 20% альбумина за счет привлечения в сосудистое русло жидкости из межклеточного пространства увеличивает ОЦК на 700 мл. Это, в свою очередь, способствует восполнению нормального состава белков плазмы, улучшению капиллярного кровообращения и диуреза, профилактике внутрисосудистой агрегации форменных элементов и микротромботизации, дезагрегационному эффек-

ту и включению в активный кровоток депонированной крови, ресеквстрации эритроцитов и, наконец, предупреждению развития протоплазматического коллапса.

Альбумин участвует в регуляции кислотно-основного состояния (КОС) плазмы благодаря наличию буферных свойств; влияет на вязкость крови и плазмы; участвует в процессах репарации и роста, обеспечивает транспорт ряда гормонов, липидов, минеральных веществ, в частности Са и Mg, способен связывать и переносить лекарственные и питательные вещества, продукты метаболизма. Улучшение процессов микроциркуляции повышает и дезинтоксикационную функцию печени, почек. Он является источником сульфгидрильных групп, этим объясняется его антиоксидантная функция.

Ликвидация нарушений в первом периоде острых массивных кровопотерь с помощью трансфузий растворов альбумина и плазмозаменителей создает благоприятные условия для уменьшения проявлений кислородного голодания тканей после восстановления массы эритроцитов на втором этапе трансфузионной терапии.

Растворы альбумина готовят из донорской плазмы и плацентарной сыворотки. Выпускается в стеклянных флаконах ёмкостью 50, 100, 200, 500 мл в виде 5-10-20% раствора прозрачной вязкой жидкости янтарного цвета. Инфузия альбумина проводится без предварительного определения группы крови, с обязательным капельным проведением биологической пробы.

Показания к применению альбумина довольно широкие. Альбумин используют для возмещения дефицита ОЦК при кровотечении, плазмаферезе, проведении операций с использованием аппарата искусственного кровообращения, предоперационной гемодилуции, заготовки аутокрови, при заболеваниях, сопровождающихся гипоальбуминемией, при ожоговой болезни, нефротических синдромах,

нефрозонефритах, циррозе печени, бронхоэктатической болезни, гнойно-септических процессах и отравлениях. Показанием к введению альбумина является снижение уровня альбумина в плазме до 25 г/л.

По относительным показаниям альбумин назначают при отеке мозга, декомпенсированном циррозе печени, гемолитической болезни новорожденных, жировой эмболии (связывает жирные кислоты, уменьшает повреждение легочной ткани).

Включение альбумина в программу парентерального питания нецелесообразно, т. к. альбумин, как и плазма, способен купировать дефицит аминокислот только через 15-20 суток после введения.

Альбумин не следует применять при тромбозах, выраженной гипертонии, выраженной сердечной недостаточности, продолжающемся внутреннем кровотечении, отеке легких, кровоизлиянии в мозг, повышенной чувствительности к белковым препаратам.

Относительным противопоказанием являются аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, отек Квинке и др.).

Вводится внутривенно капельно после биологической пробы.

Растворы альбумина обладают высокой степенью безопасности, но иногда могут возникать и побочные реакции: пирогенные реакции, перенос гемотрансмиссивных инфекций (гепатиты), падение АД (при быстром введении препарата), анафилактические реакции, передозировка препарата, быстрое введение препарата (одышка, удушье, повышение центрального венозного давления, боль за грудиной).

6.2. Препараты-корректоры свертывающей системы

6.2.1. Корректоры свертывающей системы для внутривенного применения

Криопреципитат. Содержит концентрат фактора VIII (антигемофильный глобулин), фибриноген, фибриностабилизирующий фактор (фактор XIII). Выпускают в пластиковых мешках или во флаконах по 15 мл с содержанием не менее 200 ЕД фактора VIII. Замороженный криопреципитат хранится при температуре не выше -25°C и растворяется на водяной бане при температуре $+35 - +37^{\circ}\text{C}$. В высушенном состоянии хранится 10 месяцев при температуре $+4 - +10^{\circ}\text{C}$, растворяется апиrogenной водой или изотоническим раствором хлорида натрия, образуя раствор желтоватого цвета.

Основные **показания** к его применению: для лечения и профилактики кровотечений у больных с гемофилией А и болезнью Виллебранда (ангиогемофилией), а также при кровотечениях другой этиологии, при которых наблюдается резкое уменьшение фактора VIII в крови больного. Лечебный эффект достигается за счет восполнения у больного дефицита факторов свертывания.

Криопреципитат нельзя назначать при кровотечениях, в том числе и при геморрагиях, обусловленных нарушением целостности сосудов и протекающих без нарушения свертываемости крови.

Криопреципитат вводят внутривенно струйно с помощью шприца или системы для переливания с фильтром. Доза препарата зависит от исходного содержания фактора VIII в крови больного гемофилией, характера и локализации кровотечения, степени риска хирургического вмешательства.

При введении препарата из расчета 1 ЕД на 1 кг массы тела больного содержание фактора VIII увеличивается в среднем на 1%. Для обеспечения эффективного гемостаза при гемартрозах, носовых кровотечениях, при экстракции зуба, содержание фактора VIII в крови больного должно быть не ниже 20%. И чем больше объем хирургического вмешательства, тем % должен быть выше (не менее 70%). При невозможности проводить контроль за гемостатической терапией прямыми методами определения содержания фактора VIII нужно ориентироваться на динамику состояния больного – остановку кровотечения, уменьшение или исчезновение болей при гемартрозах, воспалительных изменений. При хирургических вмешательствах гемостатическую дозу препарата вводят за 30 минут до операции, в конце операции целесообразно ввести криопреципитат в половине первоначальной дозы. Длительность гемостатической терапии в большинстве случаев не превышает 1-2 недель и зависит от характера, локализации кровотечения, восстановительных свойств ткани.

Протромбиновый комплекс (PPSB). Представляет собой белковую фракцию плазмы крови с высоким содержанием II, VII, IX и X факторов свертывания крови. Получил название от начальных букв гемостатических компонентов, входящих в его состав: проконвертин, протромбин, фактор Стюарта, антигемофильный глобулин В. Выпускается во флаконах, каждый из которых содержит от 200 до 1000 ЕД IX фактора.

PPSB показан при наследственном дефиците факторов протромбинового комплекса. Концентрат применяют с гемостатической целью больным, страдающим гипопротромбинемией, гипопроконвертинемией, гемофилией В и болезнью Стюарта-Прауэра, при кровотечениях, вызванных антикоагулянтной терапией. Назначается в дозах от 14 до 40 ЕД на 1 кг веса в зависимости от геморрагических проявле-

ний, при выраженных геморрагических проявлениях в максимальных дозах вводится внутривенно 20-25 кап/мин. Курс лечения – до прекращения геморрагических проявлений (остановка кровотечения) и восстановления свертывающей системы крови.

Агемфил А – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Комплекс факторов свертывания VIII и Виллебранда состоит из 2 молекул с различными физиологическими функциями. Активированный фактор VIII действует как кофактор, активирующий фактор свертывания крови IX, ускоряющий превращение фактора свертывания крови X в активную форму. Активированный фактор свертывания крови X превращает протромбин в тромбин. После чего тромбин превращает фибриноген в фибрин и образуется тромб. Снижение концентрации фактора VIII приводит к развитию гемофилии А. Заместительная терапия повышает концентрацию фактора VIII в плазме, что временно корригирует его дефицит в плазме крови и препятствует кровоточивости. Фактор Виллебранда стабилизирует молекулу фактора VIII, способствует адгезии тромбоцитов к месту повреждения сосуда, участвует в агрегации тромбоцитов и необходим в заместительной терапии пациентов с болезнью Виллебранда. После введения активность фактора VIII в плазме крови достигает 80-120% необходимой (расчетной) активности этого фактора.

Показания к применению агемфила А: лечение и профилактика кровотечений, вызванных наследственным и острым дефицитом фактора свертывания крови VIII (гемофилия А, гемофилия А с ингибированием фактора свертывания крови VIII, острый дефицит фактора свертывания крови VIII вследствие спонтанного появления ингибитора фактора); болезнь Виллебранда.

Противопоказания: гиперчувствительность.

Режим дозирования: внутривенно в течение 3-5 мин. под контролем ЧСС. Лечение должно начинаться под строгим контролем врача, имеющего опыт терапии гемофилии. Дозы и длительность заместительной терапии зависят от тяжести дефицита фактора свертывания крови VIII, локализации и объема кровопотери, тяжести клинического состояния больного. Расчет необходимой дозы фактора свертывания крови VIII основывается на эмпирических данных: 1 МЕ фактора VIII/кг массы тела повышает активность фактора свертывания крови в плазме на 1,5-2%. Учитывая начальную активность фактора свертывания крови VIII в плазме больного, расчет необходимой дозы препарата производится по формуле: **необходимая доза фактора VIII (МЕ) = масса тела больного (кг) x необходимый прирост активности фактора VIII (%) x 0,5**. Общая доза и частота введения препарата всегда должна быть соотнесена с клинической эффективностью в каждом конкретном случае. Концентрация фактора VIII, необходимая для остановки кровотечений или профилактики кровотечений при хирургических вмешательствах, а также длительность поддержания необходимой активности фактора VIII в плазме крови больного зависит от объема кровопотери:

- незначительные кровотечения (кровоизлияния в полость сустава), необходимый уровень фактора VIII в плазме – 30%, кратность введения – не менее 1 дня до остановки кровотечения;

- значительные кровотечения (выраженные гемартрозы, кровоизлияние в мышцы, экстракция зуба, легкая травма головы, средние оперативные вмешательства, кровотечения из ротовой полости), необходимый уровень фактора VIII в плазме – 40-50%, каждые 12-24 ч в течение 3-4 дней или более до полной остановки кровотечения, заживления раны или прекращения боли и восстановления движений в суставе;

- жизнеугрожающие кровотечения (тяжелые оперативные вмешательства, желудочно-кишечные кровотечения, внутрибрюшное, внутричерепное или плевральное кровотечение, переломы), необходимый уровень фактора VIII в плазме – 60-100%, в течение 7 дней, затем поддерживающая терапия в течение последующих 7 дней (активность фактора VIII – 30-60%).

В некоторых случаях могут быть необходимы большие, нежели рассчитано, количества препарата, особенно в начале терапии.

У пациентов с болезнью Виллебранда заместительная терапия проводится эмпирически и зависит от концентрации фактора VIII в плазме крови, которая измеряется ежедневно (до и после введения препарата). Контроль времени кровотечения обязателен в случаях кровотечения из слизистых оболочек и непрекращающихся кровотечений, несмотря на адекватную концентрацию фактора VIII в плазме крови. У этих пациентов дозу необходимо увеличить.

Агемфил В – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фактор свертывания крови IX оказывает гемостатическое действие; повышает концентрацию фактора IX в плазме, восстанавливает гемостаз у пациентов с его дефицитом. Активная форма фактора IX – фактор IXa – в комбинации с фактором VIII активирует фактор X, который способствует переходу протромбина в тромбин и образованию фибринового сгустка. Увеличивает концентрацию в плазме витамин К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, IX и X). При уменьшении плазменного фактора IX ниже 5% от нормы резко возрастает риск спонтанных геморрагий, а содержание выше 20% от нормы обеспечивает удовлетворительный гемостаз.

Показания к применению агемфила В: кровотечения, вызванные дефицитом фактора IX (лечение, профилактика);

гемофилия; кровотечения, вызванные кумариновыми антикоагулянтами (перед экстренным хирургическим вмешательством, при травме).

Противопоказания: гиперчувствительность, ДВС-синдром, острый тромбоз, острый инфаркт миокарда, дефицит фактора VII, острая почечная недостаточность, беременность, период лактации.

Режим дозирования: внутривенно (струйно или капельно), не более 2 мл/мин. Режим дозирования устанавливается индивидуально при контроле фактора IX в крови. В экстренных случаях следует учитывать, что первая доза – 1 МЕ/кг повышает фактор IX на 0,5-1%, а последующие введения той же дозы – на 1-1,5%. При удалении зубов и малых операциях концентрация фактора IX не должна быть ниже 30% от нормы, при желудочно-кишечных кровотечениях – ниже 30-50%, а при внутричерепных кровоизлияниях или обширных операциях – ниже 60%. Если пациент подвергается хирургическому вмешательству или получает травму, требуется дополнительное количество фактора IX, поддерживающая доза – 10-20 МЕ/кг/сут.

Для длительной профилактики кровотечений (тяжелая гемофилия В) – 18-30 МЕ/кг 1 раз в неделю или по 9-15 МЕ/кг 2 раза в неделю. Для лечения кровотечений у больных гемофилией А – 75 МЕ/кг; при необходимости вторая доза вводится через 12 часов. Скорость внутривенного вливания – 100 МЕ/мин. Для расчета количества единиц активности фактора IX, которое следует ввести больному для достижения требуемой концентрации фактора IX в кровеносном русле, может быть рекомендована следующая формула:

$$\text{требуемая доза} = \Phi (\%) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,8,$$

где $\Phi (\%)$ – необходимое увеличение активности.

Побочные эффекты: жар, озноб, головная боль, тошнота, тахикардия, ощущение покалывания в теле, боль в спине, послеоперационный тромбоз, аллергические реакции (крапивница, анафилактическая реакция), снижение резистентности к инфекционным заболеваниям.

6.2.2. Корректоры свертывающей системы для наружного использования

6.2.2.1. Корректоры свертывающей системы для наружного использования на основе донорской плазмы

К группе гемостатических средств, применяемых местно и созданных на основе донорской плазмы, относятся: **тромбин, фибринная пленка, гемостатическая губка** и др. Основным действующим началом этих средств является тромбин, вызывающий образование сгустка в результате превращения фибриногена в фибрин, который способствует образованию тромба в просвете кровеносных сосудов в месте кровотечения. Особенно эффективно применение препаратов для гемостаза на поврежденной поверхности паренхиматозных органов, для остановки капиллярных кровотечений из различных органов и тканей.

Тромбин – содержит тромбин, небольшое количество тромбoplastина и хлорида кальция. Выпускается в сухом виде, в ампулах, растворитель – 10 мл дистиллированной воды, время растворения 10 минут. Тампон или салфетка, смоченные тромбином, прикладываются к месту кровотечения. Есть методика применения при кровоточащей язве желудка и 12-перстной кишки: per os 2-3 ампулы (20-30 мл) раствора тромбина; через 10 минут вводят 5% раствор аминокaproновой кислоты 10 мл.

Фибриновая пленка представляет собой фибрин, пропитанный 70% водным раствором глицерина. Выпускается в стеклянных ампулах, полупрозрачная, размером 10x10 см, перфорированная пластинка.

Гемостатическая губка выпускается в сухом виде, накладывается на кровоточащую поверхность. Пористая гемостатическая губка хорошо поглощает влагу. Гемостатическое действие осуществляется за счет значительного количества тромбластина. Оставленная в тканях губка полностью рассасывается. Может применяться в сочетании с тромбином, сначала накладывается гемостатическая губка, а сверху прикрывается салфеткой, смоченной тромбином.

Фибриновые пленки и гемостатические губки в силу своих механических свойств используются не только для остановки кровотечения, но и как пластический материал, например, при лечении ожоговой болезни, трофических язв. В нейрохирургической практике фибриновые пленки с успехом применяются для замещения дефекта твердой мозговой оболочки. Изогенные пленки могут быть оставлены при оперативном вмешательстве в организме больного, что невозможно при применении гетерогенного препарата из-за угрозы сенсибилизации организма чужеродным белком.

6.2.2.2. Корректоры свертывающей системы для наружного использования на основе вспомогательных элементов

Губка гемостатическая коллагеновая – пластины размером 100x100 или 50x50 мм, приготовленные из раствора коллагена, полученного из кожи или сухожилий крупного рогатого скота; в стерильной упаковке, в коробке 10 шт. 1 г сухой губки содержит борной кислоты 0,0125 г и фурацилина

0,0075 г. Сухая пористая масса желтого цвета со слабым запахом уксусной кислоты, мягкоэластичной консистенции, хорошо впитывающая жидкость, слегка при этом набухая; нерастворима в холодной воде и органических растворителях, устойчива при температуре, не превышающей 65–75 С. При более высокой температуре и влажной среде происходят контракция и частичное растворение губки.

Фармакологическое действие – гемостатическое, антисептическое, адсорбирующее. Стимулирует регенерацию тканей.

Показания: кровотечения капиллярные (носовые, из синусов твердой мозговой оболочки, при стоматологических вмешательствах), при повреждениях кожных покровов, пролежни, отит; для заполнения дефектов паренхиматозных органов (например, после резекции печени) и закрытия ложа желчного пузыря (после холецистэктомии).

Противопоказания: гиперчувствительность, артериальное кровотечение.

Способ применения и дозы: местно, тампонируют рану, через 3–5 мин. губка, пропитавшись кровью, плотно прилегает к кровоточащей поверхности; в случае непрекращения кровотечения накладывают второй слой губки. После остановки кровотечения губку фиксируют П-образным швом. Для усиления гемостатического эффекта губку можно смочить раствором тромбина. Губку не удаляют, так как она впоследствии полностью рассасывается.

Срок годности препарата. Губка гемостатическая коллагеновая – 5 лет. Условия хранения препарата – в сухом, защищенном от света месте, при температуре 10–30 С.

Рассасывающаяся желатиновая губка «Спонгостан»: предназначена для использования с гемостатической целью путем аппликации на кровоточащую поверхность. Изготовлена из плавкого нерастворимого в воде свиного желатина.

Показания: применение губки SPONGOSTAN (в сухом или смоченном в стерильном физиологическом растворе виде) показано во время хирургических операций (кроме урологических и офтальмологических вмешательств) в качестве дополнительного средства гемостаза при капиллярных, венозных и небольших артериальных кровотечениях, когда остановка кровотечения лигированием и другими традиционными методами неэффективна или невозможна. Хотя в этом нет особой необходимости, губка может использоваться совместно с тромбином или без него.

Противопоказания: губку SPONGOSTAN нельзя использовать для закрытия разрезов кожи, поскольку она может препятствовать заживлению краев раны. Этот неблагоприятный эффект связан исключительно с механической интерпозицией желатина, но никак не с прямым вмешательством в процесс заживления. Противопоказано использование губки в просвете крупных сосудов из-за риска эмболизации, у лиц с известной аллергией на свиной коллаген. Губку SPONGOSTAN нельзя использовать в присутствии инфекции. В контаминированных областях тела губку нужно применять с осторожностью. При появлении признаков развития инфекции и абсцедирования может потребоваться повторная операция с целью удаления инфицированного материала и дренирования раны. Также ее нельзя использовать для остановки послеродового кровотечения или меноррагии, для остановки пульсирующего артериального кровотечения, нельзя применять в больших скоплениях крови или другой жидкости и в случаях, когда источник кровотечения четко не идентифицируется. В данной ситуации губка не будет действовать ни как впитывающий тампон, ни как «заглушка» для источника кровотечения и не предотвратит дальнейшего скопления крови.

6.3. Препараты иммунологического действия

Иммуноглобулины, выделяемые при фракционировании крови, представляют собой концентраты антител – продуктов иммунного обмена, опсонизирующая, нейтрализующая и комплиментсвязывающая активность которых является основным фактором их клинической эффективности.

Иммуноглобулины-антитела распознают и связывают антигены. В результате связывания они могут немедленно нейтрализовать токсины, превращать антигены в крупные агрегаты, способствовать поглощению микробных, различных чужеродных клеток и агрегатов фагоцитами. В фагоцитах иммунные комплексы и клетки разрушаются гидролитическими и другими ферментами. Одновременно изменение в молекулах иммуноглобулинов приводит к запуску параллельных механизмов защиты, таких, как активация комплемента и Препараты иммуноглобулинов можно классифицировать следующим образом:

- **поливалентные (иммуноглобулин человека нормальный)**, который содержит усредненный уровень различных видов антител, применяется при ряде бактериальных и некоторых вирусных инфекциях;
- **специфические иммунные препараты направленного действия против гриппа, клещевого энцефалита, столбняка и др.**

Готовят иммуноглобулины из крови с высоким титром антител:

- **гомологичные иммуноглобулины** – из крови людей, перенесших данную инфекцию или специально иммунизированных доноров: **антистафилококковый, противостолбнячный, антирезус, против цитомегаловируса, против вируса гепатита В, против клещевого энцефалита;**
- **гетерологичные иммуноглобулины** – из крови иммунизированных животных (в основном, лошадей, баранов):

антирабический, противолептоспирозный, против лихорадки Эбола, противостолбнячная сыворотка, противодифтерийная, противогангренозная, сыворотка против яда гадюки. Последняя из указанных сывороток вводится строго по жизненным показаниям.

Гомологичные препараты имеют существенные преимущества перед гетерологичными. Не будучи чужеродными для организма реципиента, они обеспечивают более длительную циркуляцию вводимых антител и практически не вызывают побочных реакций. Длительность действия препаратов определяется периодом их полураспада в организме – около 3-х недель.

Очищенные иммуноглобулины для внутривенного введения намного эффективнее в связи с тем, что, попадая непосредственно в кровяное русло, белок не подвергается расщеплению тканевыми протеазами.

Перед введением иммуноглобулинов, как и других белковых препаратов, важно уточнить аллергологический анамнез (аллергические заболевания, пищевая, лекарственная аллергия и др.). При наличии склонности к аллергическим реакциям гетерологичные иммуноглобулины противопоказаны, а гомологичные препараты следует вводить с известными предосторожностями (предпочтительно введение донорского иммуноглобулина, обеспечение врачебного наблюдения за привитыми, одновременное назначение противогистаминных препаратов и других десенсибилизирующих веществ).

Антистафилококковый иммуноглобулин. Препарат крови, получаемый путем фракционирования иммунной плазмы доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином.

Выпускают иммуноглобулин в ампулах по 3—5 мл в виде 10—16% раствора, содержащего в высокой концентрации специфические антитела (в 1 мл 20—50 МЕ антитоксина). Одна

доза антистафилококкового иммуноглобулина — 3—5 мл (100 МЕ). Вводят препарат внутримышечно с соблюдением правил асептики после макроскопической оценки его годности.

Раствор иммуноглобулина должен быть прозрачным, может слегка опалесцировать, без мути, взвеси, осадка, признаков нарушения герметичности флакона или ампулы. На этикетке каждой ампулы указана специфичность препарата, серия и срок его годности.

Антистафилококковый иммуноглобулин обладает более высокой специфичностью, чем антистафилококковая плазма, является высокоэффективным средством лечения больных, страдающих гнойно-воспалительными и септическими осложнениями стафилококкового происхождения. Особенно показан иммуноглобулин при лечении детей, так как позволяет в малом объеме вводить большое количество концентрированных специфических антител и тем самым не вызывает циркуляторных расстройств. Препарат применяют также в сочетании с антибиотиками и антибактериальными средствами.

Антистафилококковый иммуноглобулин дает также дезинтоксикационный эффект, повышает защитные силы организма.

Противопоказаниями к применению препарата являются аллергические реакции (повышенная чувствительность) на введение белка.

Дозировка препарата зависит от тяжести клинического течения заболевания и эффективности терапии.

Рекомендуется терапию у взрослых начинать с введения 5—6 МЕ препарата на 1 кг массы тела, а в тяжелых случаях и в поздних стадиях заболевания доза препарата может быть увеличена в 2—4 раза. Иммуноглобулин чаще применяют в случаях, когда необходимо быстро купировать процесс.

Иммуноглобулин антирезус. Изготавливают из плазмы (сыворотки) крови человека, сенсibilизированного к

резус-фактору, он содержит в высокой концентрации специфические антитела анти-Rho(D).

Выпускают препарат в ампулах по 2—3 мл в виде 10—16% прозрачного, бесцветного или слегка опалесцирующего раствора. Предназначен для предупреждения гемолитической болезни новорожденных, профилактики сенсибилизации женщин, имеющих резус-отрицательную кровь, так как он препятствует выработке у них специфических антирезус-антител, которые могут образоваться при попадании в их кровь эритроцитов резус-положительного плода.

Следует помнить, что иммуноглобулин антирезус в дозе 150—200 мкг/см³ вводят внутримышечно небеременевшим ранее женщинам с кровью резус-отрицательного типа без резус-антител, которым в прошлом не осуществляли трансфузий резус-положительной крови (глобулярной массы) и мужа которых имеют кровь резус-положительного типа. Если женщина с резус-отрицательным типом крови родила резус-положительного ребенка, кровь которого совместима с кровью матери по системе АВ0, и в крови родильницы не выявлены антирезус-антитела, то ей также вводят 150—200 мкг/см³ (3—6 мл) иммуноглобулина антирезус непосредственно после родов (но не позднее 36—48 ч).

У женщин, которым с профилактической целью введен иммуноглобулин антирезус в течение первого полугодия (каждые 1—1,5 мес.), исследуют кровь на наличие резус-антител, а спустя 6 мес. эти контрольные исследования проводят каждые 2—3 месяца. Отсутствие антител в течение года позволяет прекратить исследования. Однако при повторной беременности контрольные исследования следует возобновить и проводить 1 раз в 1,5—2 мес. и непосредственно после родов. Отсутствие антител является показанием к повторному введению указанной дозы иммуноглобулина антирезус, но не позднее 48 часов после родов.

Следовательно, женщины, получающие иммуноглобулин антирезус, должны находиться на постоянном учете в соответствующем учреждении родовспоможения.

Зарубежный аналог иммуноглобулина антирезус – препарат БейРоу – Ди, содержащий 300 мкг антирезусных антител для внутримышечного применения. Вводится не позднее 72 часов после родов. Наибольший эффект достигается при его введении в первые 2-48 часов после родов.

Противостолбнячный иммуноглобулин. Изготавливается из противостолбнячной плазмы донорской крови с высоким титром антитоксина. Препарат предназначен для пассивной профилактики столбняка у непривитых лиц, особенно у тех, кто страдает аллергией к лошадиной сыворотке. Профилактическая доза противостолбнячного иммуноглобулина равна 15 МЕ/кг, что для детей составляет 100—600 МЕ, для взрослых — не менее 9000 МЕ. Лечебную однократную дозу при лечении больных столбняком следует вводить из расчета 6000 МЕ/кг.

Внутривенные иммуноглобулины. В настоящее время широкое применение во всем мире находят внутривенные иммуноглобулины. Использование внутривенных иммуноглобулинов позволяет ускорить и повысить лечебный эффект по сравнению с иммуноглобулинами, предназначенными для внутримышечного введения.

В отличие от внутримышечных иммуноглобулинов, внутривенные иммуноглобулины можно вводить в больших дозах.

Внутривенное введение иммуноглобулина обеспечивает профилактику пускового (триггерного) механизма вирусных инфекций, регулирует каскад воспалительных реакций (моделирующая иммунотерапия), обеспечивает выработку антител.

Одним из представителей внутривенных иммуноглобулинов, производимых в РФ, является **габриглобин (JgG раствор для инфузий – иммуноглобулин человека нормальный)**.

К внутривенным иммуноглобулинам предъявляются строгие требования:

- 1) иммуноглобулин должен быть поливалентным (необходимость присутствия всех субклассов иммуноглобулинов JgG);
- 2) молекула должна быть нативной (целой);
- 3) молекулы должны проходить через гематоэнцефалический барьер;
- 4) иммуноглобулин должен быть приготовлен из пула (количества) доноров с однотерриториальным проживанием.

Перед применением в/в иммуноглобулинов необходимо определить по иммунограмме наличие иммунодефицита.

Показания к применению внутривенных иммуноглобулинов:

I. Первичный иммунодефицит:

(У детей):

- 1) транзиторная гипоглобулинемия детей грудного возраста;
- 2) дефицит иммуноглобулинов субклассов JgG, JgA;
- 3) комбинированный иммунодефицит;
- 4) атаксия, телеангиоэктазия;
- 5) лимфопролиферативный синдром.

(У взрослых):

- 1) синдром дефицита антител с детства;
- 2) гиперглобулинемия;
- 3) иммунодефицит пожилого возраста.

Иммуноглобулин вводится из расчета 0,4-0,5 г/кг веса в месяц.

II. Вторичный иммунодефицит:

- 1) бактериальный сепсис иммунокомпromетированных новорожденных;
- 2) ВИЧ-инфекции у детей;

- 3) цитомегаловирус;
- 4) трансплантация костного мозга.

III. Лечение аутоиммунных заболеваний:

- 1) болезнь Верльгофа (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);
- 2) синдром Кавасаки;
- 3) гемофилия;
- 4) синдром Гийена – Барре;
- 5) проведение лечебного плазмафереза;
- 6) синдром Ламберта – Итона;
- 7) хронический идиопатический полиневрит;
- 8) заболевания с вторичными аутоиммунными реакциями.

Введение внутривенного иммуноглобулина проводят строго по правилам: флакон согревают до температуры тела и скорость в/в введения препарата не должна превышать более 20 капель в минуту (1 мл в мин.).

Побочные действия внутривенных иммуноглобулинов. Практика клинического применения внутривенных иммуноглобулинов выявила проблему антиэритроцитарной активности этих препаратов. Реакции на внутривенное введение иммуноглобулинов можно разделить по степени тяжести на **легкие** (50%), **средние** (39%) и **тяжелые** (5%).

Легкие реакции – сопровождаются повышением температуры тела до 38° С, ознобом, мышечными болями, головными болями, болями в спине, тошнотой, слабостью.

Средней степени тяжести реакции – сопровождаются тахикардией, одышкой, головокружением, сосудистым коллапсом, кожными проявлениями в виде аллергической реакции.

Тяжелые реакции – анафилактикоидные реакции дают больные с дефицитом IgA (0,1% населения России имеют дефицит IgA).

ГЛАВА 7. КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ, ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Кровезаменители – средства, применяемые с лечебной целью для выполнения одной или нескольких физиологических функций крови и коррекции патологических состояний организма человека. Вторая половина XX века ознаменовалась широким экспериментальным поиском, медицинскими исследованиями и, наконец, внедрением в медицинскую практику большого количества кровезамещающих жидкостей. Термин «кровезаменители» возник в связи с тем, что разработанные препараты обладают весьма эффективным, сопоставимым по отдельным показателям с кровью, терапевтическим эффектом.

Особенно часто инфузионно-трансфузионная терапия кровезаменителями используется реаниматологами и анестезиологами, хирургами и акушерами–гинекологами, педиатрами и терапевтами. Это обусловлено тем, что данный вид препаратов доступен и высокоэффективен. Широкое применение получили кровезаменители в кардиохирургии, в частности при использовании метода искусственного кровообращения. Кроме того, они применяются при гемодиализе, трансплантации органов и тканей, регионарной перфузии, аутогемотрансфузиях. С помощью кровезаменителей осуществляется метод управляемой искусственной гемодилюции.

Особое значение в современной хирургии получили **коллоидные и кристаллоидные растворы**, обладающие специфическим направленным действием. Так, коллоидные растворы способны быстро повышать ОЦП, увеличивать коллоидно-осмотическое давление крови и нормализовать

артериальное давление и центральную гемодинамику. Кроме того, низкомолекулярные коллоидные растворы улучшают микроциркуляцию, обладают дезинтоксикационным действием. Кристаллоидные растворы легко проникают в интерстиций, восстанавливают водно–солевой обмен. Следовательно, с помощью современных кровезаменителей представляется возможным корригировать нарушения гомеостаза, восстанавливать объем циркулирующей крови тем самым поддерживать тканевую перфузию и оксигенацию. Кристаллоидные замещающие растворы быстро покидают кровеносное русло, поэтому для первоначального замещения потерянной крови необходимо их вводить в 3–4-кратном объеме по отношению к объему потерянной крови. При использовании коллоидных растворов вводится количество, равное объему потерянной крови.

Кровезаменители (плазмазаменители, гемокорректоры) – лечебные водные растворы органических и неорганических веществ, вводимые парентерально и предназначенные для замещения утраченных или нормализации нарушенных функций крови.

Если препарат замещает одну функцию крови, то он является препаратом направленного действия, **однофункциональным** кровезаменителем, если же он может замещать ряд функций крови, то он относится к лечебным препаратам комплексного действия – **полифункциональным** кровезаменителям.

Кровезаменители по отношению к компонентам крови имеют ряд преимуществ:

- при их переливании можно не учитывать группу крови реципиента;
- высокая эффективность и целенаправленность действия;
- возможность создания запасов кровезаменителей в ЛПУ;

- большие сроки хранения;
- безопасная транспортировка.

Проводимая трансфузионная терапия должна иметь патогенетическую направленность. Используемые кровезаменители должны отвечать определенным требованиям:

- должны быть безвредными для организма;
- не обладать токсичностью и пирогенностью;
- быть стерильными и стабильными в процессе хранения;
- при повторных введениях не вызывать сенсibilизации организма;
 - осмолярность и вязкость кровезаменителей должны быть близкими к показателям крови;
 - кровезаменители не должны кумулироваться в организме больного.

7.1. Классификация кровезаменителей

Четкая классификация кровезаменителей диктуется потребностями лечебной практики. Она позволяет врачу в каждом конкретном случае обоснованно выбрать кровезамещающую среду и в результате этого получить максимальный терапевтический эффект от её применения. Наибольшее практическое значение имеет классификация кровезаменителей по механизму лечебного действия, предложенная *А. А. Багдасаровым, П. С. Васильевым, Д. М. Дроздовым* и дополненная *О. К. Гавриловым* (1973), которая приводится ниже с некоторыми изменениями и дополнениями.

1. Гемодинамические кровезаменители, производные:

- **декстрана** (полиглюкин, декстран, макродекс, интрадекс, плазмодекс, октовертин, полиглюсол, неорондекс, рондеферрин, рондекс, рондекс-М, полифер, реоглюман, реополиглюкин, реомакродекс);

- **желатина** (желатиноль, гелофузин);
- **гидроксиэтилкрахмала** (стабизол, волекам, ХАЭС-стерил, инфукол–НЕС, волювен, венофундин, гемохес, рефортан, рефортан плюс);
- **полиэтиленгликоля** (полиоксидин, полиоксифумарин).

2. Дезинтоксикационные кровезаменители:

- **на основе низкомолекулярного поливинилпирролидона** (неогемодез, гемодез-Н, глюконеодез);
- **на основе низкомолекулярного поливинилового спирта** (полидез).

3. Кровезаменители для парентерального питания:

- **смеси аминокислот** (полиамин, аминофузин, валин, фриаин, аминостерил КЕ 10%, гепатаин, аминоклазмаль, инфезол, аминостерил Н-гепа, аминоклазмаль Гепа 10%, нефростерил, аминес, нефрамин);
- **жировые эмульсии** (инфузолипид, интралипид, липовеноз, венолипид, липомул, эмульсан, липофундин);
- **углеводы** (5-40% растворы глюкозы);
- **смеси аминокислот, жиров и углеводов** (нутрифлекс, ОлиКлиномель).

4. Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния:

- **солевые растворы** (изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера – Локка, раствор Дакка, дисоль, трисоль, ацесоль, хлосоль, 4-5% раствор гидрокарбоната натрия, плазма–Лит 148, плазма–Лит 148 с глюкозой);
- **корректоры электролитного и кислотно-основного состояний** (лактосол, физиологический раствор натрия хлорида, рингер – лактат, трисамин, иностерил, трометамол композитум);
- **осмодиуретики** (маннитол 15%, сорбитол 20%).

5. Инфузионные антигипоксанты:

- растворы фумарата (мафусол, реамберин);
 - растворы сукцината (стерофундин).
- 6. Кровезаменители с функцией переноса кислорода:**
- эмульсии перфторуглеродов (перфторан);
 - растворы гемоглобина (гемопур, геленпол, оксиглобин).
- 7. Кровезаменители комплексного действия (полифер, реоглюман).**

7.2. Показания к применению и характеристика отдельных групп кровезаменителей

Независимо от групп и характера действия, все кровезаменители должны обладать физико-химическими и биологическими свойствами, близкими к свойствам плазмы крови, т. е. должны быть:

- изоионичными;
- изотоничными;
- изоосмолярными;
- неанафилактогенными.

7.2.1. Гемодинамические кровезаменители

Предназначены для лечения и профилактики шока различного происхождения. При введении гемодинамических кровезаменителей достигаются следующие эффекты:

- заместительный (гемодинамические кровезаменители, обладая довольно высокой молекулярной массой, достаточно длительное время задерживаются в кровеносном русле больного и поддерживают артериальное давление);
- гемодилуционный (достигается моделированием функции белков плазмы (альбуминов). Внутривенное их

введение в объеме 500 мл в течение 15 минут снижает гематокрит на 4-6%);

- волемический (определяется приростом ОЦК к введенной жидкости в %. 1 грамм декстрана связывает 20 мл воды из межклеточного пространства);
- гемодинамические кровезаменители способствуют дезагрегации клеток крови;
- улучшается реология и микроциркуляция;
- снижается вязкость крови;
- влияют на первичный и вторичный гемостаз.

7.2.1.1. Производные декстрана

Одним из представителей коллоидов, применяемых в клинической практике, является **декстран** – полисахарид бактериального происхождения. Декстран – полимер глюкозы. Он не вызывает патологических изменений в органах, нетоксичен, антигенные свойства его выражены незначительно. Выделяют две группы декстранов: низкомолекулярные (средняя молекулярная масса равна 30 000–40 000 Дальтон) и средномолекулярные (средняя молекулярная масса равна 50 000–70 000 Д). К группе средномолекулярных препаратов декстрана принадлежат: **Полиглюкин** (Россия); **Декстран** (Польша, США); **Макродекс** (Швеция); **Интрадекс** (Англия); **Плазмодекс** (Венгрия); **Октовертин** (Германия). Выпускаемые кровезаменители имеют единый принцип воздействия на организм. Рассмотрим действие средномолекулярных декстранов на примере полиглюкина.

Полиглюкин – 6% раствор средномолекулярной фракции частично гидролизованного декстрана, который по своему гемодинамическому, противошоковому действию превосходит не только все имеющиеся кровезаменители, но и донорскую кровь. Полиглюкин имеет среднюю молекулярную массу равную 60 000 ($\pm 10\ 000$) Дальтон и представляет

собой бесцветную или слегка желтоватую жидкость. Препарат стерилен, нетоксичен, апирогенен.

Форма выпуска. Выпускается в стерильном виде в герметически укупоренных стеклянных флаконах по 400 мл.

Хранение: его можно хранить при температуре от -10 до +20° С. Срок годности препарата – 5 лет со дня изготовления.

Механизм лечебного действия. При внутривенном введении полиглюкин достаточно быстро повышает АД и стойко его поддерживает на высоком уровне. После введения полиглюкин долго циркулирует в кровеносном русле (до 3-4 суток), постепенно покидая его (половина введенного препарата выделяется в первые сутки). Такая длительная циркуляция в крови по сравнению с солевыми растворами объясняется тем, что полиглюкин, обладая относительно большой молекулярной массой, не проникает через сосудистые мембраны. За счет высокого осмотического давления (оно в 2,5 раза выше такового у белков плазмы крови) он притягивает в кровоток тканевую жидкость и удерживает её, поэтому при инфузии полиглюкина ОЦК возрастает на величину, несколько большую, чем объем введенного препарата. Также установлено, что полиглюкин вызывает улучшение окислительных процессов, а результатом этого является повышение поглощения кислорода периферическими тканями организма, оказывает дезагрегирующее действие, которое обусловлено тем, что он обволакивает тонкой пленкой эритроциты и тромбоциты. Эта пленка препятствует физиологической агглютинации тромбоцитов и предотвращает образование монетных столбиков эритроцитов.

Показания к применению: полиглюкин представляет собой весьма эффективный противошоковый препарат и поэтому назначается в тех случаях, когда необходимо увеличить ОЦК. При явлениях травматического (в том числе и операционного) шока, острой кровопотере, острой циркулятор-

ной недостаточности, полиглюкин восстанавливает ОЦК и коллоидно-осмотическое давление, в результате этого нормализуется АД.

Способ применения и дозы. Дозы и скорость введения полиглюкина устанавливаются в зависимости от состояния больного. Обычно (при нетяжелых степенях шока) доза не превышает 400–1500 мл.

При **травматическом шоке** полиглюкин вводят струйно в дозе 400 мл и только после подъема АД и улучшения состояния больного продолжают инфузию капельно. Оптимальную дозу полиглюкина каждому больному также устанавливают индивидуально, в зависимости от различных степеней тяжести (табл. 7.1).

Таблица 7.1 – Рекомендуемые дозы полиглюкина при различной степени тяжести шока

Степень шока	I	II	III	IV
Доза полиглюкина: мл	400–500	400–800	1200–1600	До 2000 и более
мл/кг веса больного	6-7	7-12	15-20	15-20

Операционный шок. Хирургические вмешательства с умеренной кровопотерей во время операции (до 700 мл) и хорошими исходными показателями периферической крови больного не требуют проведения гемотрансфузии во время операции и в ближайшие часы после нее.

Если же кровопотеря превышает 700 мл и исходная картина красной крови у пациента не благополучна, то наряду с инфузией полиглюкина следует производить гемотрансфузии или переливание ЭМ.

Ожоговый шок. Инфузии полиглюкина при ожоговом

шоке проводятся наряду с переливанием плазмы. Даже при ожогах, поражающих 10-20% тела, с профилактической целью можно вводить полиглюкин для купирования гемодинамических осложнений. При этом целесообразно его капельное введение. В состоянии шока проводится струйная инфузия полиглюкина в дозе 400-800 мл; после нормализации АД можно перейти к капельной инфузии препарата.

Обширные ожоги требуют сочетать инфузии полиглюкина с переливанием плазмы с таким расчетом, чтобы на 2 части полиглюкина приходилась 1 часть плазмы. Не надо также забывать о назначении таким больным реополиглюкина. В первые сутки при ожогах более 30-40% поверхности тела вводится до 3-4 л этих препаратов.

Острая кровопотеря. В патогенезе этого синдрома ведущее значение принадлежит резкому падению уровня АД. Но, кроме гиповолемии, состояние больного усугубляется явлениями нарастающей гипоксии. Гиповолемию с успехом удается купировать инфузией массивных доз полиглюкина. Такое лечение дает выраженный терапевтический эффект и ведет к стойкому повышению АД, а это, в свою очередь, улучшает процессы микроциркуляции в тканях – в результате ликвидируются явления гипоксии. Таким образом, применение полиглюкина позволяет решать вопросы лечения геморрагического шока без проведения гемотрансфузий. При острой кровопотере инфузии полиглюкина требуется сочетать с переливанием ЭМ. При умеренной кровопотери (15-30% ОЦК) вводится полиглюкин из расчета 10 мл/кг веса пациента, при тяжелой (30-40% ОЦК) – 15 мл/кг и при массивной кровопотери (более 40% ОЦК) – 20 мл/кг.

Реакции и осложнения. Реакции и осложнения после переливания полиглюкина наблюдаются весьма редко. Внутривенное введение первых 3-10 мл полиглюкина может вызвать стеснение в груди, затрудненное дыхание, тахикардию.

Учитывая погрешности в технологии производства декстранов, рекомендовано проводить биологическую пробу. Проба проводится капельно!

Техника проведение биологической пробы:

- вводится 15 капель препарата;
- интервал – 3 минуты;
- введение 30 капель препарата;
- интервал – 3 минуты;
- введение 30 капель препарата;
- интервал – 3 минуты.

В случае развития реакции инфузию препарата прекращают, а больному вводят десенсибилизирующие средства: 10 мл 10% раствора хлорида кальция внутривенно, 20 мл 40% раствора глюкозы, антигистаминные препараты.

Противопоказания к применению:

- продолжающееся внутреннее кровотечение (из легких, желудочно-кишечного тракта и почек);
- ЧМТ с повышенным внутричерепным давлением;
- гиперволемиа;
- гипергидратация;
- сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации;
- аллергические реакции;
- кровоизлияния в мозг.

В последние годы выпускаются декстраны со специальным обогащением солями кальция, магния, калия, лактатом с добавлением 5% и 20% сорбита.

К декстранам нового поколения относится **Полиглюсоль** (Россия, Белоруссия), **Неорондекс** (Белоруссия), **Рондеферрин**, **Рондекс**, **Рондекс-М**, **Полифер**, **Реоглюман**.

Полиглюсоль – 6% раствор декстрана с молекулярной массой $70\ 000 \pm 10\ 000$ Дальтон, с добавлением сбалансированных по ионному составу солей Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} .

Механизм действия: полиглюсоль оказывает действие подобно полиглюкину, а также нормализует электролитный баланс. Входящий в состав препарата ацетат натрия, купирует ацидоз.

Показания: травматический и ожоговый шок, острая кровопотеря, состояния, сопровождающиеся гиповолемией и метаболическим ацидозом. Обязательное проведение биопробы.

Обычная доза препарата составляет 1200-1500 мл; детям переливают полиглюсоль из расчета 5-20 мл/кг массы тела. Максимальная суточная доза – 20 мл/кг массы тела.

Противопоказания: отек легких, декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности, высокое артериальное давление, черепно-мозговая травма с повышением внутричерепного давления.

Неорондекс (Белоруссия) – помимо качеств, присущих декстранам, обладает достаточным дезинтоксикационным действием, снижает склонность к тромбозам и риск развития ДВС-синдрома.

Рондеферрин – радиационно-модифицированный декстран с молекулярной массой $60\ 000 \pm 10\ 000$ Д. Препарат стимулирует гемопоэз, так как в его состав входит железо, медь, кобальт, восстанавливает АД, нормализует системную гемодинамику и микроциркуляцию, оказывает иммуностимулирующий и дезинтоксикационный эффект.

Рондекс – 6% раствор радиализированного декстрана с молекулярной массой $65\ 000 \pm 5000$ Д в 0,9% растворе NaCl. Помимо свойств, присущих декстранам, обладает дезинтоксикационным действием и эффектом защиты генетического аппарата клеток костного мозга после облучения.

Рондекс-М – модифицированный препарат рондекса, насыщенный карбоксильными группами. Дополнительно обладает иммуномодулирующей и интерферониндуцирующей

активностью.

Полифер – является модификацией полиглюкина и состоит из комплекса декстрана с железом. Стимулирует гемопоэз при постгеморрагических анемиях.

Реоглюман – в его состав входят реополиглюкин, маннитол и бикарбонат натрия. Устраняет тканевой ацидоз, оказывает более выраженный реологический и диуретический эффекты.

К низкомолекулярным декстранам относится **Реополиглюкин** (зарубежный аналог – **реомакродекс**) – 10% раствор низкомолекулярного декстрана с пониженной вязкостью. Средняя молекулярная масса равна $35\ 000 \pm 5000$ Дальтон. Имея такую молекулярную массу, реополиглюкин быстрее выводится из организма. (В первые 24 часа – 80% реополиглюкина; оставшиеся 20% – через 2-3 суток.) Малая часть реополиглюкина расщепляется до глюкозы. Оказывает выраженное противошоковое действие – увеличивает ОЦК. Наряду с этим обладает антиагрегантными свойствами – дезагрегирует форменные элементы крови и поэтому назначается при нарушениях микроциркуляции, в частности, больным, у которых после хирургических операций наблюдается агрегация клеток крови в мелких сосудах. Реополиглюкин необходимо включать в трансфузионные программы при всех состояниях с нарушением ОЦК, реологии крови, а также при профилактике и лечении тромбозов. 90% реополиглюкина выводится через почки – обеспечивая дезинтоксикационные свойства препарата. 10% выводится через желудочнокишечный тракт.

Реополиглюкин используют для заполнения аппаратов искусственного кровообращения при операции на открытом сердце. Волемический эффект выше, чем у полиглюкина.

Форма выпуска. Выпускается во флаконах по 400 мл.

Хранение. Срок хранения при комнатной температуре – 5 лет.

Максимальная доза препарата на одну трансфузионную программу равна 1200 мл.

Механизм лечебного действия. В силу того, что реополиглюкин является производным низкомолекулярного декстрана, он обладает свойством гиперонкотичности. Это значит, что каждые 10 мл введенного препарата привлекают в сосудистое русло еще 10-15 мл тканевой жидкости, в результате чего увеличивается ОЦК, что и повышает АД. Кроме коррекции гемодинамики на макроуровне реополиглюкин действует и на уровне микроциркуляторного русла. Антиагрегантное действие реополиглюкина на клетки крови приводит к редепонированию крови из капиллярной сети.

Показания к применению: реополиглюкин рекомендуеться назначать при травматическом, операционном и ожоговом шоках, поскольку при этих синдромах наблюдается стаз крови в капиллярной сети и тенденция к агрегации эритроцитов, в результате чего значительно замедляется кровоток в периферических тканях. Инфузии реополиглюкина в дозе 400-800 мл ликвидируют стаз крови, увеличивают кровоток, редепонируют кровь, что, в свою очередь, ведет к увеличению ОЦК. Содержащий большое количество низкомолекулярных фракций декстрана реополиглюкин быстрее, чем полиглюкин, покидает сосудистое русло. Поэтому при шоке III и IV степени больных выводят из тяжелого состояния полиглюкином, вводят им альбумин, ЭМ и лишь после подъема систолического АД выше 80-90 мм рт. ст. назначают реополиглюкин. Реополиглюкин эффективен при операциях на открытом сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения. Кровезаменитель уменьшает разрушение эритроцитов и тромбоцитов, в результате чего уменьшается гемолиз, снижается угроза послеоперационной олигоанурии.

Реополиглюкин нашел применение в сосудистой хирургии, особенно при трансплантации сосудов в связи с его де-

загрегационным действием, а также улучшением кровообращения.

Учитывая способность реополиглюкина увеличивать ОЦК, в послеоперационном периоде его следует назначать предельно осторожно.

Противопоказания: реополиглюкин нельзя назначать больным с хроническими заболеваниями почек.

Противопоказания для введения всех гемодинамических кровезаменителей:

- все виды геморрагических диатезов;
- снижение уровня тромбоцитов (если на фоне тромбоцитопении вводить декстраны, может возникнуть гемодилюционная коагулопатия);
- черепно-мозговая травма с повышением внутричерепного давления: отек легких;
- отечно-асцитический синдром;
- любые патологические состояния, при которых противопоказано введение больших доз жидкости.

В связи с появлением более эффективных гемодинамических кровезаменителей производные декстрана стали использоваться значительно реже.

7.2.1.2. Кровезаменители на основе желатина

Желатиноль – 8% раствор частично гидролизованного желатина, который является денатурированным белком, получаемым из коллагена тканей крупного рогатого скота. Это прозрачная жидкость янтарного цвета с молекулярной массой 20 000 Дальтон, легко вспенивается при взбалтывании, содержит ряд аминокислот: глицин, пролин, метионин и др. Препарат нетоксичен, апирогенен, не вызывает антигенных реакций, не приводит к агглютинации эритроцитов. Желатиноль

на короткие сроки может изменить реологические свойства крови. Период полувыведения составляет 2-3 часа. Обладает слабым гемодинамическим эффектом. Основное клиническое назначение растворов желатина аналогично декстранам и направлено на возмещение дефицита ОЦК. По сравнению с декстранами эффект менее продолжительный (не более 2 часов). Возможно развитие аллергических реакций, поэтому перед введением растворов желатина назначают антигистаминные препараты. Включается в трансфузионные программы:

- лечение геморрагического и травматического шока;
- при проведении операции под наркозом;
- лечение облитерирующих заболеваний нижних конечностей;
- заполнение аппарата искусственного кровообращения при проведении операций на открытом сердце.

Помимо обычного желатиноля, производится **желатиноль декальцинированный**. Он имеет такие же свойства, как и простой желатиноль. Применяется в качестве плазмозаменивателя при приготовлении ЭМ – добавляется к эритроцитам после отделения плазмы.

Более эффективным является раствор модифицированного жидкого желатина – **гелофузин**. Период его полувыведения равен 9 часам, продолжительность волемического эффекта – 3-4 часа, молекулярная масса – 30 000 Д. Его 4% раствор оказывает мягкий и контролируемый плазмозамещающий эффект, без риска развития гиперволемии. Не вызывает расстройств в системах первичного плазменного и вторичного тромбоцитарного звеньев гемостаза, обладает мягким диуретическим эффектом. Используется для профилактики и лечения абсолютной и относительной гиповолемии, с целью гемодилюции, в аппаратах экстракорпоральной циркуляции, для профилактики возможного падения АД при проведении спинномозговой анестезии.

7.2.1.3. Кровезаменители на основе гидроксиэтилкрахмала

Основные положительные свойства кровезаменителей на основе гидроксиэтилированного крахмала:

- быстрое восполнение утраченного объема крови за счет внутрисосудистого пространства распределения (отсутствие отеков);
- 100% и более достигаемый объем относительно введенного объема жидкости;
- не вызывает прямого высвобождения гистамина;
- стойкий волемический и реологический эффекты в течение 4-6 и более 30 часов соответственно.

Свойства, присущие только растворам гидроксиэтилированного крахмала:

- не вызывают дополнительной активации системы комплемента;
- не влияют на экспрессию поверхностных антигенов;
- *група*: плазмозамещающее и дезинтоксикационное средство иммунокомпетентных клеток;
- предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров;
- снижают количество циркулирующих адгезивных молекул.

При введении гидроксиэтилкрахмала могут наблюдаться нарушения коагуляции. В связи с этим нежелательно его использовать у больных с предшествующими нарушениями гемостаза и коагуляции. Также может вызывать чрезмерное увеличение объема крови и способствовать развитию сердечной недостаточности. Противопоказан у больных с почечной недостаточностью.

С действующим веществом гидроксиэтилкрахмал используются препараты с торговыми названиями: **стабизол**

ГЭК, волекам, ХАЭС-стерил, инфукол–НЕС, волювен, веннофундин, гемохес, рефортан, рефортан плюс.

Стабизол ГЭК 6% – современный коллоидный плазмозаменитель на основе гидроксипропилированного кукурузного крахмала.

Осмолярность равна 300 мосм/л; рН – 4,0-7,0.

Области применения:

1. *Терапия по восполнению объема крови при состояниях гиповолемии:*

- в рамках скорой медицинской помощи в экстренных ситуациях (травмы, ожоги, кровотечения);
- при хирургических вмешательствах;
- при лечении пациентов в отделениях интенсивной терапии;
- для создания нормоволемической гемодилуции (экономия донорской крови);
- стабизол ГЭК 6% используется во всех случаях гиповолемии, сопровождающихся генерализованным повреждением эндотелия (гестозы, инфекции, интоксикации).

2. *Гемодилузионная терапия при нарушениях макро- или микроциркуляции у пациентов со следующими расстройствами:*

- хронические нарушения артериального кровообращения;
- нарушения церебрального кровообращения (апоплексия);
- закупорка сосудов сетчатки (инфаркт глаза);
- нарушения кровообращения внутреннего уха (резкое падение слуха).

3. *Акушерство и гинекология:*

- терапия дефицита внутрисосудистого объема: возмещение кровопотери в родах и во время операции кесарева сечения;

- профилактика дефицита внутрисосудистого объема: предоперационная подготовка беременных женщин с признаками гемоконцентрации и гиповолемии, с нарушениями плацентарного кровообращения (внутриматочное замедление роста плода);

- превентивная инфузионная терапия перед выполнением эпидуральной и спинальной анестезии для уменьшения тяжести артериальной гипотонии;

- у беременных, рожениц и родильниц с хронической артериальной гипертензией (низким содержанием хлорида натрия).

Противопоказания:

- состояние гипергидратации, гипervолемия;
- внутричерепное кровотечение;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- выраженные нарушения свертываемости крови;
- выраженная тромбоцитопения;
- недостаток фибриногена;
- индивидуальная чувствительность к крахмалу.

Форма выпуска: флаконы по 500 мл. Срок годности – 60 месяцев. **Рекомендуемая дозировка:** 20 мл на кг массы тела (не более 1,5 л/сутки).

Волекам. Кровезаменители этого ряда имеют большую молекулярную массу, приближающуюся к реополиглюкину. Период полувыведения составляет 3–4 часа. Используется 6% раствор. Дает мало побочных эффектов, сохраняя гемодинамические, реологические, антимикробные и антиагрегантные свойства. Максимальное количество введенного препарата не должно превышать 20 мл на кг веса больного.

Побочные эффекты:

- изменение изосерологических свойств крови, вследствие чего могут возникнуть проблемы с определением группы крови;

- кожный зуд;
- аллергические реакции.

Чтобы этого избежать, необходимо проведение биологической пробы.

НАЕС–стерил. Лучше переносятся растворы оксиэтилированного крахмала зарубежного производства (6 и 10% **НАЕС–стерил**; 6 и 10% **инфукол НЕС**) – данные препараты обладают сродством к человеческому гликогену, расщепляются амилазой крови. Их гемодинамический эффект в 2-3 раза превышает эффект раствора альбумина при длительности гемодилузионного эффекта 4–6 часов.

7.2.1.4. Кровезаменители на основе полиэтиленгликоля

Препараты полиэтиленгликоля улучшают реологические свойства крови. Период их полувыведения – 8 часов.

Полиоксидин – кровезаменитель гемодинамического и реологического действия, в последние годы все более привлекает к себе внимание. Полиоксидин, в отличие от декстранов, не влияет на свертывающее звено крови, не оказывает отрицательного воздействия на функцию печени и почек. В то же время оказывает благоприятное действие на реологические свойства крови, способствует нормализации АД. Он достаточно длительно сохраняется в сосудистом русле, обеспечивая гемодинамическое действие в первые сутки после кровопотери. В течение 5 дней 95% препарата выводится с мочой, около 5% – через желудочно-кишечный тракт.

Показания: гиповолемические состояния вследствие шока различной этиологии, нарушения периферического кровообращения, массивная кровопотеря, для заполнения аппарата искусственного кровообращения.

Противопоказания: гипергидратация, гиперволемиа, высокое АД, декомпенсированная сердечная недостаточность, черепно-мозговая травма с высоким внутричерепным давлением.

Средняя терапевтическая доза препарата – 400-800 мл, может быть повторена через сутки.

Полиоксифумарин – комбинированный препарат, оказывающий плазмозамещающее, противогипоксическое и диуретическое действие, восполняет ОЦК, способствует активации дезинтоксикационных процессов. Разрешен для применения только у взрослых. Вводится внутривенно до 1200 мл в сутки.

Показания:

- в комплексной подготовке больных к операции с разлитым гнойным перитонитом, деструктивным холециститом (у лиц пожилого возраста);
- все виды шока (геморрагический, ожоговый, травматический, операционный);
- выраженная интоксикация, в том числе при перитоните, тяжелом сепсисе, кишечной непроходимости;
- заполнение аппарата искусственного кровообращения при проведении операций на открытом сердце в качестве компонента перфузионной смеси;
- нарушение водно-электролитного равновесия.

Противопоказания: гиперчувствительность и ситуации, в которых противопоказано введение больших объемов жидкости, в том числе внутричерепная травма, хроническая сердечная недостаточность.

7.2.2. Кровезаменители дезинтоксикационного действия

Действие этих препаратов обусловлено сорбционной активностью входящих в их состав макромолекул, способных связывать в комплексы токсические вещества и выводиться вместе с ними из организма.

Используются для лечения состояний, сопровождающихся интоксикацией:

- отравления;
- ожоги;
- токсическая диспепсия;
- дизентерия;
- острая лучевая болезнь в фазе интоксикации;
- заболевания почек и печени;
- детские инфекции с интоксикацией;
- гемолитическая болезнь новорожденных.

Введение дезинтоксикационных кровезаменителей может сопровождаться **побочными эффектами**:

- аллергические реакции;
- снижение АД;
- при быстром введении – затруднение дыхания.

Противопоказания:

- выраженная сердечно–легочная недостаточность;
- тяжелые формы аллергии;
- кровоизлияния в мозг.

Неогемодез (гемодез-Н) – раствор низкомолекулярного поливидона (молекулярная масса – 8000 ± 2000 Дальтон). Торговые названия препарата: **Гемодез–8000, Гемодез–Н, Гемодез–Н–Сендересис, Гемодез–Н–Синко, Гемосан, Красгемодез 8000, Неогемодез**. В отличие от гемодеза имеет меньшую среднюю молекулярную массу и за счет этого быстрее выводится из организма. Более эффективен по сравнению с гемодезом.

Методика применения и дозы: вводится внутривенно со скоростью 40-50 капель в 1 минуту. Разовая доза препарата рассчитывается в соответствии с возрастом пациента (табл. 7.2).

Таблица 7.2 – **Возрастные дозы неогемодеза (гемодез-Н)**

Возраст	Взрослые	Грудные дети	Дети 2-5 лет	Дети 5-10 лет	Дети 10-15 лет
Доза, мл	400	50 – 70	100	150	200

Повторное назначение препарата проводится в зависимости от состояния больных.

Противопоказания: абсолютных противопоказаний к назначению препарата нет. Относительные – повышенная чувствительность к препарату, сердечно-сосудистая недостаточность, кровоизлияние в мозг.

Глюконеодез включает в свой состав поливинилпирролидон и глюкозу.

Используется в качестве дезинтоксикационного средства при лечении токсических форм острых инфекционных кишечных заболеваний, перитонита (в послеоперационном периоде), печеночной недостаточности, ожоговой болезни, сепсиса, гемолитической болезни новорожденных, внутриутробной инфекции и токсемии новорожденных.

Форма выпуска: флаконы по 200 и 400 мл.

Методика применения: перед введением раствор подогревается до температуры тела и вводится в/в через систему с фильтром со скоростью 20-40 кап/мин. Максимальная **разовая доза** для взрослых составляет 400 мл. Детям препарат вводят в дозе 2,5 мл/кг массы тела. Вводится 1-2 раза в сутки в течение 1-10 дней.

Противопоказания: острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность в

стадии декомпенсации, флеботромбоз, тромбоэмболия, сахарный диабет, состояния, при которых противопоказано введение больших объемов жидкости и повышенная чувствительность к препарату.

Полидез. Представляет собой 3% раствор поливинилового низкомолекулярного спирта с молекулярной массой 1000 ± 2000 Д в изотоническом растворе хлорида натрия. Обладает высокой способностью адсорбировать токсины, что позволяет применять его в качестве дезинтоксикационного средства.

Показания: интоксикации различного происхождения, острая лучевая болезнь, сепсис, острые и хронические лейкозы, ожоговая болезнь, токсическая диспепсия у детей, острая дизентерия, пищевые отравления сальмонеллезной этиологии и другие.

Форма выпуска: флаконы по 250 и 500 мл.

Методика применения: вводится внутривенно капельно со скоростью 50-60 капель в минуту. При более быстром введении возможны побочные реакции. Обычная доза для взрослого составляет 250-500 мл, для детей – 5-8 мл/кг массы тела.

Противопоказаний к назначению полидеза нет.

7.2.3. Кровезаменители для парентерального питания

Во многих случаях возникает необходимость проведения парентерального питания, которое должно быть сбалансировано и по количеству и по качеству ингредиентов, а также содержать электролиты, витамины, азотосодержащие и энергетические вещества. Входящие в состав вещества поддерживают водно-электролитный баланс, осмолярность плазмы, кислотно-основное состояние, покрывают энергетические расходы организма.

Показания:

- предоперационная подготовка истощенных больных при различных формах нарушения естественного питания;
- лечение ослабленных послеоперационных больных, если противопоказан прием пищи;
- ожоги пищевода;
- воспалительные заболевания кишечника;
- инфекционные болезни, заболевания печени и почек;
- гипопроотеинемические состояния различной этиологии;
- ожоговая болезнь.

7.2.3.1. Смеси аминокислот

По современным представлениям применение плазмы, протеина, альбумина для парентерального питания не рекомендуется, так как у них слишком большой период полураспада. С другой стороны, введение чужеродного белка приводит к сенсбилизации, а повторные введения могут привести к анафилаксии. В связи с этим используются смеси аминокислот, которые не обладают ни видовой, ни тканевой специфичностью. В то же время они полностью удовлетворяют потребность организма в белках. Необходимо, чтобы в наборы аминокислот были включены незаменимые аминокислоты, включая триптофан. Оптимальными считают те аминокислотные смеси, которые содержат незаменимые и заменимые L-аминокислоты в тех же пропорциях, в каких они находятся в яичном белке. Включение всех 20 аминокислот (8 незаменимых и 12 заменимых) обеспечивает поддержание аминокислотного гомеостаза в крови уже во время введения препарата, снимает дополнительную нагрузку на организм синтезировать заменимые аминокислоты

в условиях стресса, исключает снижение скорости синтеза белка из-за недостатка той или иной аминокислоты. Растворы аминокислот, применяемые для парентерального питания, подразделяют: на стандартные, почечные, печеночные, детские. Наиболее распространены следующие аминокислотные смеси: **полиамин 8%** (Россия); **аминофузин** (Германия); **вамин** (Швеция); **фриамин** (США); **аминостерил КЕ 10%** (Германия); **гепатаин** (Турция); **инфезол 40** (Германия); **аминоплазмаль СЕ 10** (Германия) и другие.

Полиамин – смесь 13 аминокислот в 5% растворе сорбита. Входящие в состав полиамина аминокислоты включаются в синтез белков организма и способствуют положительному азотистому балансу, устранению или ослаблению белковой недостаточности.

Показания: гипопроотеинемия различного генеза, невозможность или резкое ограничение приема пищи обычным путем в до- и послеоперационном периоде, обширные глубокие ожоги, травмы, переломы, нагноительные процессы, печеночная недостаточность.

Противопоказания: гиперчувствительность, острые нарушения гемодинамики (шок травматический, операционный, ожоговый, массивная кровопотеря и др.), острая печеночная и почечная недостаточность. С осторожностью применяют при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, геморрагическом инсульте, тромбозе.

Способ применения и дозы: в/в капельно с начальной скоростью инфузии (в течение первых 30 мин.) – 0,5-1 мл (10-20 кап)/мин., затем темп вливания постепенно увеличивают до 1,5-2 мл (25-35 кап)/мин. Превышение скорости инфузии нежелательно, т. к. влечет за собой потерю аминокислот с мочой. Для введения каждых 100 мл требуется не менее 1 часа. При частичном парентеральном питании применяют по 400-800 мл/сут. ежедневно, в течение 5 дней и более. Если

энтеральный прием белков полностью исключен, то препарат вводят ежедневно, по 400-1200 мл/сут., до восстановления энтерального питания.

Для эффективного действия аминокислот необходимо большое количество энергии. Эта проблема решается включением в трансфузионную программу растворов глюкозы с инсулином (на 4 г глюкозы – 1 ЕД инсулина), спиртов, витаминов В₁ – 1 мл 2,5-5% раствора, В₆ – 1 мл 5% раствора, С – 4-6 мл 5% раствора и анаболических гормонов: неробол – 15 мг/сут (по 5 мг 3-4 раза в сутки сублингвально) или ретаболл – 50 мг в/м 1 раз в неделю (для взрослых).

Эффективность интенсивной терапии критических состояний повышается при использовании аминокислотных смесей направленного действия. Так, для улучшения функции печени при печеночной недостаточности используют **аминостерил Н-гепа** (Германия), **аминоплазмаль Гепа 10%** (Германия), а у больных с почечной недостаточностью применяют: **нефростерил**, **аминес** (Германия) и **нефрамин** (США).

7.2.3.2. Жировые эмульсии

Жировые эмульсии представляют собой высококалорийные энергетические препараты для внутривенного введения. Небольшой их объем обеспечивает значительную часть энергетических потребностей организма. Они имеют в своем составе необходимые жирные кислоты (линолевую, линоленовую, арахидоновую) и изготавливаются в основном из соевого масла. Эти эмульсии содержат от 10 до 20% жира, различные концентрации глюкозы, сорбитола или глицерина для повышения осмотической концентрации раствора, и некоторые виды фосфатидов в качестве эмульгаторов. Глюкоза используется в соотношении 1:1 с жировыми эмульсиями

по количеству калорий для предупреждения развития кетоацидоза. Введение жировых эмульсий должно сопровождаться обязательным назначением витаминов. Оптимальная доза жиров составляет 1-2 г/кг массы тела за сутки. Введение препаратов осуществляется внутривенно – капельно, 30-40 капель в минуту. Биологическая проба не проводится. Возможны аллергические реакции.

Наибольшее распространение получили следующие виды жировых эмульсий: **инфузолипол** (Россия), **интралипид** (Швеция), **липовеноз** (ФРГ), **венолипид** (Япония), **липомул** (США), **эмульсан** (Финляндия), **липофундин С 20%** (Финляндия).

Инфузолипол – обеспечивает энергетические потребности организма. Калорийность инфузолипола составляет 1200 ккал в 1000 мл. Размер жировых частиц эмульсии от 0,4 до 0,8 микрон. Введенный внутривенно жир полностью метаболизируется тканями. Инфузолипол обеспечивает организм триглицеридами, фосфором, незаменимыми жирными кислотами, что позволяет поддерживать нормальный липидный состав. Проявляя азотосберегающее действие, препарат способствует более полному использованию аминокислот, вводимых белковых гидролизатов или аминокислотных смесей и улучшает азотистое равновесие.

Препарат применяют у взрослых и детей в качестве энергетического компонента при парентеральном питании, когда пероральное или зондовое питание недостаточно или исключено. Его используют в предоперационной подготовке больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта; в послеоперационном периоде после восстановительных и других операций на органах желудочно-кишечного тракта, а также при хирургических осложнениях (несостоятельность швов анастомоза, перитонит, кишечные свищи); для коррекции обменных процессов при состояниях сопровождающихся нару-

шением всасывания с целью временного покоя желудочно-кишечному тракту; при длительных бессознательных состояниях, анорексии нервного происхождения или вследствие лучевого лечения и применения цитостатических средств.

Способ применения и дозы. Инфузолипол вводят внутривенно со скоростью 15-40 капель в минуту. Вначале скорость инфузии не должна превышать 10 капель в минуту. При отсутствии побочных реакций скорость введения постепенно увеличивают до 40 капель в минуту. Длительность инфузии не должна быть менее 4 часов. Суточная доза инфузолипола для взрослых определяется индивидуально из расчета 10 мл 10% раствора на 1 кг массы тела больного в сутки. Суточная доза препарата для детей до 2-х лет определяется из расчета 2-4 г жира на 1 кг массы тела, после 2-х лет – 1-2 г жира на 1 кг массы тела. Курс лечения составляет обычно 10-14 дней. Введение жировой эмульсии производят при помощи одноразовых систем с фильтрами. Из-за возможности нарушения свойств жировой эмульсии и поступления в кровоток крупных жировых частиц нельзя в систему для переливания непосредственно перед инфузией препарата или сразу после нее вводить другие лекарственные вещества или компоненты крови. В этот период можно переливать изотонические растворы глюкозы или аминокислотные препараты.

Побочное действие. При введении жировой эмульсии возможен озноб, повышение температуры, рвота, боли по ходу вен. В этом случае введение инфузолипола следует прекратить. Больного необходимо согреть и ввести внутривенно или внутримышечно антигистаминные препараты.

Противопоказания. Инфузолипол противопоказан при шоке, тяжелых поражениях печени, почек и тяжелых формах сахарного диабета, при сердечно-легочной недостаточности в стадии декомпенсации, при гиперкоагуляции различной этиологии.

Интралипид – 10 и 20% эмульсия соевого масла. В состав входят: незаменимая жирная кислота (линолевая), лецитин яичного желтка (эмульгатор) и глицерол (осмокоректор). Инфузия 500 мл препарата продолжается 4-5 часов (скорость вливания в первые 10 минут по 10 капель в минуту; в последующие 10-30 минут по 20 капель в минуту; далее по 60-70 капель в минуту). Общая доза – 1-2 г/кг сутки. Возможна инфузия в периферические вены. Хорошо сочетается с растворами аминокислот.

Препарат показан во всех случаях, когда необходимо обеспечить высокий калораж при ограничении общего объема инфузий.

Противопоказания: терминальное состояние, шок, ранний послеоперационный период, гиперлипемия, диабетическая кома, нефротический синдром, печеночная недостаточность, тромбоэмболические осложнения.

7.2.3.3. Углеводы

Растворы углеводов являются высококалорийными доступными источниками энергии. Однако их энергетическая ценность составляет лишь 4 ккал/г, т. е. покрытие суточных потребностей одним изотоническим раствором глюкозы невозможно, так как для этого необходимо вводить не менее 7-10 л/сут. При использовании высококонцентрированных растворов существует опасность развития гиперосмолярности плазмы.

Растворы глюкозы обладают весьма широким спектром фармакотерапевтического действия. Их назначают в целях дезинтоксикации и гемодилюции, коррекции обезвоживания и дегидратации. Механизм дезинтоксикационного действия основан на превращении глюкозы в глюкуроновую кислоту, связывающую в гепатоцитах токсические вещества.

Под влиянием инфузии раствора глюкозы в печени активизируются и другие дезинтоксикационные механизмы. Глюкоза – легкоусвояемый питательный материал, важный источник энергии, стимулирующий окислительно-восстановительные процессы в организме, усиливающие диурез. При введении в сосудистое русло глюкоза быстро покидает его. Не обладает гемодинамическим и реологическим действиями. Растворы сахаров являются главным источником свободной (безэлектролитной) воды, в связи с чем их применяют для поддерживающей гидратационной терапии и для коррекции дефицита свободной воды. Минимальная физиологическая потребность в воде составляет 1200 мл/сут. Средняя суточная потребность в воде человека с массой тела 70 кг примерно равна 2,5 л.

Изотонический раствор глюкозы.

Формы выпуска: Ампулы по 50 мл и флаконы по 200 и 400 мл.

Методика применения и дозы: вводят внутривенно капельно по 200-400 мл. В случае необходимости инфузия может проводиться повторно в течение дня. Для полного усвоения глюкозы к раствору добавляют инсулин (8-10 ЕД на 1 литр 5-10% раствора). Изотонический раствор глюкозы можно вводить подкожно и интратректально (капельные клизмы), но при этом отмечается меньший терапевтический эффект.

Показания к применению: внутривенные капельные инфузии изотонического раствора глюкозы применяют при среднетяжелом и тяжелом течении различных болезней, в том числе инфекционных, особенно широко при вирусном гепатите. В этом случае его сочетают или чередуют с низкомолекулярными коллоидными плазмозамещающими жидкостями.

Гипертонический раствор глюкозы.

Форма выпуска: 40% раствор в ампулах 20, 25, 50 мл.

Показания к применению: используется при состояниях, характеризующихся усиленным катаболизмом; для

купирования неукротимой рвоты; действует как осмотический диуретик; показан при развитии гиперкалиемии; широко назначается в целях дегидратации при отеке – набухании головного мозга (у больных с тяжелыми формами гепатита, менингококкового менингита, вирусных энцефалитов). Гипертонический раствор глюкозы показан к введению при состояниях, когда водная нагрузка на организм больного должна быть сведена к минимуму (т. е. противопоказано введение в сосудистое русло больших объемов 5% глюкозы). Обычно гипертонический раствор вводится внутривенно струйно в количестве 25-50 мл.

7.2.3.4. Смеси аминокислот, жиров и углеводов

Нутрифлекс. В его состав входят: изолейцин, лейцин, лизина гидрохлорид, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, аргинина моноглутамат, гистидина гидрохлорида моногидрат, аланин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, глицин, пролин, серин, магния ацетата тетрагидрат, натрия ацетата тригидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, калия дигидрофосфат, калия гидроксид, натрия гидроксид, глюкозы моногидрат, натрия хлорид, кальция хлорида дигидрат, электролиты: натрий, калий, кальций, магний, хлорид, фосфат, ацетат; азот.

Показания к применению: обеспечение суточной потребности организма энергией, аминокислотами, электролитами и жидкостью при необходимости использования парентерального питания для пациентов с проявлениями умеренного или тяжелого катаболизма.

Противопоказания: нарушение аминокислотного метаболизма, гиперкалиемия, гипонатриемия, тяжелые нарушения метаболизма, кома неясной этиологии, гипергликемия, некорректируемая дозами инсулина до 6 единиц в час, аци-

доз, тяжелая печеночная и почечная недостаточности, индивидуальная непереносимость одного из компонентов смеси, новорожденные, младенцы, дети до 2 лет, тяжелые нарушения кровообращения, выраженная гипоксия тканей, гипергидратация, нарушения водно-электролитного баланса, острый отек легких, декомпенсированная сердечная недостаточность, беременность, кормление грудью. Следует соблюдать осторожность в отношении больных: с увеличенной осмолярностью плазмы крови, с сердечной или почечной недостаточностью.

Особые указания: перед началом инфузии следует откорректировать водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс. Слишком быстрое введение препарата может привести к объемной перегрузке, нарушению водно-электролитного баланса, гипергидратации и отеку легких.

Оликлиномель – (эмульсии для инфузии Оликлиномель N 4-550E, N 6-900E и N 7-1000E) – новое слово в парентеральном питании, впервые три компонента парентерального питания в одном контейнере.

Форма выпуска: трёхкамерный контейнер от 1,0 до 2,5 литра.

Состав:

- **КлинОлеик 20%** (наиболее физиологичная жировая эмульсия.) Содержит 80% оливкового масла. Основной ингредиент: олеиновая кислота – мононенасыщенная жирная кислота + 20% соевого масла. Удовлетворяет потребности организма в незаменимых жирных кислотах, минимизирует окислительный стресс, снижает перекисное окисление липидов.

- **Синтамин** (раствор незаменимых аминокислот с электролитами или без).

- **Раствор глюкозы** (с кальцием или без кальция).

Отличительные качества данного препарата:

1. Безопасность:

- три изолированные камеры, разделенные перегородками, предотвращающими взаимодействие питательных веществ;
- асептическое растворение смеси благодаря закрытой системе контейнеров;
- сведён к минимуму риск инфицирования пациента;
- термическая стерилизация в конце процесса изготовления (при 121⁰ С);
- после смешивания препарат может храниться при комнатной температуре 48 часов, при температуре 2-8⁰ С – 7 суток;
- материал, из которого изготовлен контейнер, экологически безопасен.

2. Простота:

- готовая к употреблению сбалансированная формула для введения в периферические или центральные вены, с электролитами или без электролитов;
- лёгкость в обращении (просто повернуть, смешать и проводить инфузию);
- сводит к минимуму риск ошибок медицинского персонала в дозировании;
- хранение при комнатной температуре.

3. Эффективность:

- экономия времени медицинского персонала;
- один день – один контейнер – одна система.

4. Широкий диапазон применения.

В клинических условиях позволяет удовлетворить потребность в питании различных категорий пациентов:

- нутритивная поддержка (частично зондовое питание, онкология, до- и послеоперационное питание);
- полное парентеральное питание:

1. Низкие потребности (по общим медицинским или хирургическим показаниям).
2. Нормальные потребности (по общим медицинским или хирургическим показаниям).
3. Высокие потребности (в отделениях интенсивной терапии, ожоги, сепсис).
4. Диета с ограниченным потреблением жидкости (полиорганная недостаточность, проведение большого объема внутривенной терапии).
5. Гериатрия.
6. Диабет.
7. Педиатрия, в зависимости от нутритивных потребностей.
8. Домашнее парентеральное питание.

5. Введение дополнительных препаратов.

В состав Оликлиномеля по усмотрению врача могут быть введены дополнительные лекарственные вещества в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Мешок снабжен специальным портом для внесения добавок.

Добавки вносят:

1. После смешивания содержимого всех трех отделений (витамины также можно добавить в отделение для глюкозы перед смешиванием).
2. Используя надлежащую асептическую методику.
3. Через специальный порт в контейнере.

После внесения добавок:

1. Смешивают введенную добавку со всей смесью.
2. Прикрепляют на поверхность контейнера соответствующую наклейку с указанием введенных добавок.
3. Приступают к введению.

Стабильность полученной смеси после внесения добавок сохраняется, если не превышены нормы введения натрия, калия, магния, кальция, органических фосфатов.

Оликлиномель разрешен к применению в педиатрической практике. **Оликлиномель N 4-550E** может вводиться как в периферическую, так и в центральную вены. Все остальные формы следует вводить только в центральную вену.

Противопоказания:

- дети до 2 лет;
- тяжелая почечная или печёночная недостаточность;
- врожденные аномалии аминокислотного метаболизма;
- серьёзные нарушения свертывания крови;
- серьёзная гиперлипидемия;
- гипергликемия, требующая введения более 6 единиц инсулина в час;
- высокие или патологические концентрации в плазме одного из электролитов, входящих в состав данного продукта.

Общие противопоказания для внутривенных инфузий – острый отек легких, гипергидрия, некомпенсированная сердечная недостаточность, гипотония после тяжелого посттравматического состояния, декомпенсированный сахарный диабет, острая фаза циркуляторного шока, острый инфаркт миокарда, тяжелый метаболический ацидоз, тяжелый сепсис и гиперосмолярная кома.

Меры предосторожности. До начала инфузии и в течение всего курса лечения необходим мониторинг водно-электролитного баланса, осмолярности плазмы, кислотно-основного состояния, сахара крови и функциональных проб печени. При длительном применении (несколько недель) необходимо следить за анализами крови и состоянием свёртывающей системы крови.

7.2.4. Регуляторы водно–солевого равновесия и кислотно-основного состояния

Кристаллоидные (солевые, электролитные) растворы в лечении экстремальных состояний занимают особое место. Только с их помощью представляется возможным быстро и эффективно восполнить потери интерстициальной жидкости, ее дефицит. Кроме того, они способны восстанавливать осмотическое давление плазмы, нормализовать водно–солевой обмен, увеличивать ОЦП и водные ресурсы организма в целом. Для коррекции гиповолемии кристаллоидные растворы вводят в трехкратном объеме по сравнению с объемом потерянной жидкости. Различают солевые растворы простые и сложные. Последние могут быть эквilibрированными или сбалансированными. К простым солевым растворам относятся изотонический раствор хлорида натрия, раствор Дакка и другие. Они широко используются для дезинтоксикационной терапии и для коррекции нарушений водно–солевого и кислотно-щелочного равновесия.

Электролитные растворы (физиологический раствор NaCl, Рингера, Рингера – Локка, лактосол и др.) используют для возмещения потерь электролитов. Ионный состав физиологического раствора, растворов Рингера, Рингера – Локка не соответствует ионному составу плазмы, поскольку основными в них являются ионы натрия и хлора. Причем концентрация последнего значительно превышает его концентрацию в плазме. Электролитные растворы **показаны** при потере объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости, состоящей преимущественно из ионов, коррекции ацидоза. Средняя суточная потребность в натрии составляет 85 мэкв/м² и может быть полностью обеспечена электролитными растворами.

Суточную потребность в калии (51 мэкв/м²) восполняют поляризирующие калиевые смеси с растворами глюкозы и

инсулином. Для возмещения потерь изотонической жидкости (при ожогах, перитоните, кишечной непроходимости, септическом и гиповолемическом шоке) используют растворы с электролитным составом, близким к плазме (лактосол, Рингер – лактатный раствор).

Противопоказания:

- если больному нельзя вводить большое количество жидкости;
- при наличии у больного алкалоза;
- с осторожностью применять при почечной недостаточности.

Раствор Рингера – изотонический электролитный раствор, осмолярность которого равна 300 мосм/л. Раствор Рингера и его модификации используют с конца XIX века по настоящее время. Это физиологический замещающий раствор со слабо выраженными кислотными свойствами. В 1 литре раствора содержится:

- натрия – 140 ммоль;
- калия – 4 ммоль;
- кальция – 6 ммоль;
- хлора – 150 ммоль.

Доза раствора равна 3000 мл/сутки. Скорость введения – 120-180 капель/мин. у больного с массой тела 70 кг. Используют для замещения потери внеклеточной жидкости, в том числе крови, как раствор-носитель электролитных концентратов.

Лактосол оказывает не только плазмозамещающее действие, но и осуществляет коррекцию кислотно-основного состояния. Плазмозамещающий эффект менее продолжительный по сравнению с коллоидными растворами, так как он быстро покидает сосудистое русло и пополняет резерв внеклеточной жидкости. В связи с этим целесообразно лактосол вводить в сочетании с альбумином или другими рас-

творами, обладающими высоким онкотическим давлением.

В 1 литре раствора содержится:

- хлорида натрия – 140 ммоль;
- хлорида калия – 4 ммоль;
- хлорида кальция – 2 ммоль;
- хлорида магния – 1,5 ммоль;
- лактата натрия – 30 ммоль;
- натрия гидрокарбоната – 4 ммоль.

Лактосол, вызывая гемодилюцию и снижение вязкости крови, улучшает реологические свойства крови и перфузию тканей. В больших объемах (2-3 л/сут.) оказывает гемодинамическое дезинтоксикационное действие.

Ионостерил – плазмозамещающий изотонический электролитный раствор, содержащий ионы в физиологически оптимальном соотношении.

- быстро восстанавливает водно-электролитный баланс;
- регулирует нарушенное кислотно-щелочное состояние;
- нормализует артериальное давление и улучшает гемодинамические показатели.

В 1 литре раствора содержится:

- натрия хлорида – 6,430 г;
- натрия ацетата (3H₂O) – 3,674 г;
- калия ацетата – 0,393 г;
- магния ацетата (4H₂O) – 0,268 г;
- кальция ацетата (без кристаллизованной воды) – 0,261 г;
- Na⁺ – 137,0 ммоль/л;
- K⁺ – 4,0 ммоль/л;
- Ca⁺⁺ – 1,65 ммоль/л;
- Mg⁺⁺ – 1,25 ммоль/л;
- Cl⁻ – 110,0 ммоль/л;
- CH₃COO⁻ – 36,8 ммоль/л.

Показания: экстрацеллюлярная (изотоническая) дегидратация вследствие различных причин, таких как: потеря

жидкости при диарее, рвоте, фистулах, дренаже и кишечной непроходимости; первичное восполнение объема при потерях плазмы и ожогах.

Способ применения и дозы: для внутреннего вливания – 3 мл/кг веса тела в час, т. е. 70 капель в минуту, или 210 мл/час при весе тела 70 кг.

Дисоль – полиионный солевой раствор следующего состава (на 100 мл воды для инъекций):

- хлорида натрия – 600 мг;
- цитрата натрия – 200 мг.

Форма выпуска – флаконы по 250 мл.

Механизм действия: препарат восстанавливает водно-электролитный баланс и кислотно-щелочное равновесие в организме при обезвоживании различного генеза, препятствует развитию ацидоза, усиливает диурез.

Показания к применению: для дегидратации и коррекции гиперкалиемии, возникающей вследствие обезвоживания (упорные диареи, рвота при холере Эль – Тор, острой дизентерии, пищевой токсикоинфекции и т. д.).

Метод применения и дозы. Раствор используется внутривенно – капельно. Перед использованием согревается до $+36^{\circ}$ – $+38^{\circ}$ С. Скорость введения от 40–120 кап/мин – до нормализации показателей водно-электролитного баланса и восстановления показателей ОЦК.

Трисоль – солевой раствор. Оказывает гемодинамическое действие, уменьшая гиповолемию, препятствует сгущению крови и развитию метаболического ацидоза, улучшает капиллярное кровообращение, усиливает диурез.

Хлосоль – изотонический раствор, обогащенный калием. Наличие натрия ацетата позволяет использовать хлосоль для лечения метаболического ацидоза. Осмолярность раствора равна 294 мосм/л.

Показания: гипокалиемия без алкалоза, при потерях натрия и кальция. Скорость введения – 4-6 мл/кг/час.

Ацесоль – солевой относительно гипотонический раствор, содержащий натрий, калий, хлор и ацетат. Применяют для лечения изотонической дегидратации при умеренных сдвигах водно–электролитного баланса. Обладает ощелачивающим и противошоковым действием. Медленное введение препарата позволяет применять его в качестве базисного раствора. Осмолярность равна 246 мосм/л. Температура вводимого раствора равна +38 – +40⁰ С.

Плазма–Лит 148 с 5% глюкозой – кристаллоидный раствор выбора при критических состояниях.

Фармакологическая.

Форма выпуска – 1000 мл.

Свойства:

- корригирует кислотно-основное состояние;
- восполняет дефицит жидкости и электролитов (ионов калия и магния);
- усиливает диурез;
- обладает антиагрегантным свойством;
- уменьшает метаболический ацидоз;
- улучшает микроциркуляцию;
- оказывает дезинтоксикационное и противошоковое действие;
- глюкоза усиливает окислительно-восстановительные процессы в организме, покрывает часть энергетических расходов организма. При её метаболизме в тканях выделяется значительное количество энергии, необходимое для жизнедеятельности организма.

Показания к применению. Применяют у взрослых и детей как компонент инфузионной терапии:

- при комплексном лечении шока;
- термической травме;

- острой кровопотере;
- гипотонической и изотонической формах гипогидратации и метаболическом ацидозе у тяжелых больных;
- для коррекции водно-солевого баланса;
- при остром разлитом перитоните и кишечной непроходимости;
- для лечения больных с кишечными свищами;
- при декомпенсации электролитных нарушений;
- у больных с острыми кишечными инфекциями;
- при обезвоживании и метаболическом ацидозе;
- применяется в качестве дезинтоксикационного средства при лечении острой алкогольной интоксикации, хронического алкоголизма в стадии обострения, алкогольного делирия и других психотических расстройств, опийной интоксикации, острого абстинентного опийного синдрома, интоксикации седативными и снотворными веществами, кокаином, каннабиноидами и других видах интоксикаций;
- входит в международный стандарт растворов, применяемых для заполнения контура аппарата искусственного кровообращения;
- используется для проведения сбалансированной ультрафильтрации и плазмафереза.

Противопоказания: сахарный диабет, алкалоз, гипертоническая дегидратация, а также случаи, когда противопоказано введение больших объемов жидкости.

Плазма-Лит 148 (водный раствор для инфузий).

Форма выпуска – 1000 мл.

Свойства:

- корректирует кислотно-основное состояние;
- восполняет дефицит жидкости и электролитов (ионов калия и магния);
- усиливает диурез;
- обладает антиагрегантным свойством;

- уменьшает метаболический ацидоз;
- улучшает микроциркуляцию;
- оказывает дезинтоксикационное и противошоковое действие.

Отсутствие глюкозы позволяет использовать препарат у больных с сахарным диабетом.

Гидрокарбонат натрия применяют при различных заболеваниях, сопровождающихся выраженным ацидозом (при сахарном диабете, инфекциях, интоксикациях, после тяжелых хирургических вмешательств в послеоперационном периоде). При выраженном ацидозе вводят внутривенно по 50-100 мл 3-5% раствора.

Трисамин относится к антацидам системного действия.

Показания к применению. Применяют при острых и хронических заболеваниях, сопровождающихся метаболическим и смешанным ацидозом (шок, массивные переливания крови, экстракорпоральное кровообращение, ожог, перитонит, острый панкреатит и др.). Трисамин показан во время реанимации и в постреанимационном периоде для быстрого устранения ацидоза, при лечении диабетического ацидоза, отравлений салицилатами и снотворными средствами производными барбитуровой кислоты.

Способ применения. Внутривенно в виде 3,66% раствора. Вводить следует медленно, так как при быстром введении возможны угнетение дыхания, снижение в крови содержания ионов натрия, калия и сахара, средняя скорость введения раствора – 500 мл/ч (120 капель в минуту). Максимальная доза не должна превышать 50 мл/кг массы тела больного в сутки. Повторно трисамин можно вводить не ранее чем через 48 ч после предыдущего введения. При использовании больших доз трисамина следует добавлять натрия хлорид из расчета 1,75 г и калия хлорид из расчета 0,372 г на 1 л 3,66% раствора трисамина. При опасности развития гипогликемии

рекомендуется одновременно с трисамином вводить 5-10% раствор глюкозы с инсулином из расчета 1 ЕД на 4 г глюкозы.

Противопоказания: при нарушениях выделительной функции почек и печени.

Трометамол композитум также относится к антацидам системного действия.

Состав. В 1 л раствора содержится:

- трометамола – 36,3 г;
- сорбитола – 50,0 г;
- калия хлорида – 0,37 г;
- натрия хлорида – 1,75 г;
- уксусной кислоты – 6,2 г;
- К⁺ – 5 ммоль;
- Na – 30 ммоль;
- Cl – 35 ммоль;
- СН₃СОО – 100 ммоль.

Показания: метаболические ацидозы, отравление барбитуратами, салицилатами, метиловым спиртом.

Режим дозирования. В соответствии с индивидуальной потребностью капельное введение – до 300 мл/час.

Противопоказания к применению: алкалоз, почечная недостаточность, дыхательный ацидоз, гипокалиемия, непереносимость фруктозы и сорбитола.

Осмодиуретики (многоатомные спирты).

Маннитол 10-20%, сорбитол 20%.

Улучшают адсорбцию воды в почечных канальцах.

Применяются (из расчета не более 1,5 г/кг веса больного):

- при гемолитических осложнениях (при условии функционирования почек);
- для профилактики и лечения пареза кишечника;
- для профилактики острой почечной недостаточности;
- при отеке мозга;

- при токсическом отеке легких.

Противопоказания: сердечные отеки, хроническая почечная недостаточность, геморрагический инсульт, дегидратация.

7.2.5. Инфузионные антигипоксанты

Мафусол – солевой раствор, содержащий субстраты цикла Кребса (фумарат натрия). **Предназначен** для коррекции водно-солевого обмена. **Способствует:**

- уменьшению гипоксии тканей;
- восстановлению клеточной энергии;
- коррекции кислотно-основного состояния крови;
- улучшает кардиотоническое действие;
- увеличивает функцию почек.

Используют при гиповолемическом и гипоксическом состоянии различной этиологии: кровопотеря, шок, интоксикация (в том числе при разлитом перитоните, тяжелом сепсисе, кишечной непроходимости), тяжелой травме, в аппарате искусственного кровообращения.

Реамберин – важной положительной стороной действия реамберина является его выраженное противогипоксическое и детоксицирующее свойства, что позволяет его рекомендовать в качестве субстратного антигипоксанта, современного заменителя гемодеза.

Применяется у взрослых и детей старше 1 года при острых эндогенных и экзогенных интоксикациях. Быстро утилизируется и не накапливается в организме. Доза определяется клинической ситуацией. Скорость введения – 4-8 мл/кг час.

Противопоказания:

- состояние после черепно-мозговой травмы (отек мозга);
- нарушение функции почек;

- беременность, лактация;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Стерофундин регулирует водно-электролитное равновесие. В его *состав* входят: натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорида гексагидрат, кальция хлорида дигидрат, натрия ацетата тригидрат, яблочная кислота. Концентрация электролитов: натрий – 140,0 ммоль/л, калий – 4,0 ммоль/л, магний – 1,0 ммоль/л, кальций – 2,5 ммоль/л, хлориды – 127,0 ммоль/л, ацетаты – 24,0 ммоль/л, малаты – 5,0 ммоль/л.

Показания к применению: замещение потерь внеклеточной жидкости при гипотонической и изотонической дегидратации; обеспечение плановых и экстренных оперативных вмешательств в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах с целью поддержания и восстановления водно-электролитного и кислотно-основного баланса пациента, в комплексе терапии шока и острой кровопотери; в качестве компонента инфузионной терапии гнойно-септических осложнений в хирургии (перитонит, сепсис); ожоговая болезнь; с целью регидратации при инфекционных заболеваниях.

Противопоказания: гиперволемия, тяжелая сердечная недостаточность, почечная недостаточность с олигурией или анурией, тяжелый общий отек, гиперкалиемия, гиперкальциемия, метаболический алкалоз. Вливание большого объема пациентам с сердечной или легочной недостаточностью всегда должно проводиться с осторожностью и при постоянном контроле.

Рекомендуемая дозировка: для взрослых, пожилых и подростков – от 500 мл до 3 л/24 часа.

7.2.6. Кровезаменители с функцией переноса кислорода

Кровь и ее компоненты по-прежнему остаются опасными биологическими продуктами, способными быть источниками гемотрансмиссивных болезней, причиной развития посттрансфузионных реакций и осложнений. Заготовленная на консервирующих растворах кровь в процессе хранения подвергается существенным изменениям. В ней повышается содержание натрия, калия, аммиака, фосфатов и глюкозы, нарушается кислотно-щелочное равновесие, увеличивается сродство гемоглобина к кислороду, изменяются морфофункциональные свойства эритроцитов и происходит частичный их гемолиз, появляются микроагрегаты из клеточных элементов и др. Период хранения крови, даже при использовании самых современных гемоконсервантов, небольшой. Уже в течение первых 10 суток хранения способность крови к транспорту кислорода существенно уменьшается. Во всем мире наблюдается сокращение числа доноров, что создает проблемы с обеспечением кровью и её дериватами. Часто кровь и её компоненты могут быть недоступны, особенно в экстремальных ситуациях. Альтернативой цельной донорской крови могут быть кровезаменители – переносчики кислорода (КЗПК).

В настоящее время интенсивно разрабатываются два направления в их создании:

- **Эмульсии перфторуглеродов (ПФУ).**
- **Растворы модифицированного гемоглобина (МГ).**

Эти вещества, замещающая основную функцию крови – кислородтранспортную, – имеют ряд преимуществ:

- универсальны;
- не требуют изосерологического подбора;
- малый размер частиц ПФУ и МГ обеспечивает доставку кислорода к клеткам ишемизированных тканей через

резко суженные капилляры в условиях нарушенного микрокровотока;

- безопасны в отношении переноса инфекций;
- имеют длительный срок годности;
- их можно накапливать в больших количествах и применять немедленно.

Области возможного клинического применения КЗПК:

- при обширных операциях в сердечно–сосудистой хирургии, травматологии, ортопедии и пр., для уменьшения потребности в аллогенной крови;
- в экстренных ситуациях при восполнении острой кровопотери, когда нет времени и возможности серологического подбора крови или вообще нет доступа к её запасам;
- в качестве компонента программы лечения апластической и гемолитической анемии;
- при нарушениях микроциркуляции, уменьшающих эффективность трансфузии эритроцитарных компонентов;
- при консервировании органов и тканей;
- у пациентов, отказывающихся по религиозным соображениям от переливания крови и её компонентов.

7.2.6.1. Эмульсии перфторуглеродов

Одним из важнейших направлений в трансфузиологии и разработке кровезамещающих растворов явилось создание эффективных и безопасных с медицинской точки зрения кровезаменителей с газотранспортной функцией на основе фторуглеродов.

Трудно установить, кому первому в мире пришла идея использовать фторуглеродные эмульсии как газотранспортные кровезаменители. Интенсивное их изучение для этих целей почти одновременно началось в разных странах в конце 60-х – начале 70-х гг. XX столетия.

Характеристика ПФУ: в основе всех перфторуглеродов лежит стойкое соединение молекул углерода и фтора. В растворе это очень компактная молекула, оставляющая много места для кислорода. Кислородная емкость перфторуглеродов выше кислородной емкости плазмы. Растворимость кислорода в эмульсии фторуглеродов составляет 40%. Если гемоглобин отдает до 30% кислорода тканям, то отдача кислорода в эмульсии фторуглерода составляет 100%.

Перфторуглероды:

- выполняют функции кислородного обмена на капиллярном уровне;
- улучшают органику самих эритроцитов;
- улучшают реологию крови.

Малые дозы перфторуглеродов дают хороший эффект.

Перфторан (Россия). Плазмозамещающее средство, изготовленное на основе перфторуглеродов. Обладает газотранспортными, реологическими, гемодинамическими, диуретическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными и сорбционными свойствами. После внутривенного введения период полувыведения препарата из кровеносного русла составляет около 24 часов. Основные компоненты препарата – перфторуглероды – выводятся из организма в течение 18-24 месяцев через легкие (выдох). Они химически инертны.

Показания к применению: шоковые состояния, большие кровопотери, множественные травмы, обширные ожоги, в трансплантологии при пересадке органов.

Способ применения и дозы: препарат вводят внутривенно струйно и капельно, учитывая индивидуальную чувствительность больного к различным трансфузионным средам. Для установления чувствительности проводят биологическую пробу.

Техника проведения биопробы (проводится капельно):

- вводят 3-5 капель перфторана;
- перерыв – 3 минуты;
- 30 капель перфторана.

При отсутствии реакции продолжается введение препарата. При острой и хронической гиповолемии перфторан вводят (внутривенно, капельно или струйно) в дозе от 5 до 30 мл/кг массы тела. Эффективность действия препарата максимальна, если во время или после инфузии в течение суток больной вдыхает смесь, обогащенную кислородом (40%-60%). Для противоишемической защиты донорских органов перфторан используют в аппарате искусственного кровообращения как перфузат из расчета 10-40 мг/кг массы тела.

Побочное действие: возможны аллергические реакции, учащение пульса, снижение АД, повышение температуры, головная боль, боли за грудиной и в поясничной области, затрудненное дыхание, анафилактические реакции. Для снятия этих побочных действий следует прекратить введение перфторана, ввести сенсibiliзирующие и седативные препараты в комплексе со стероидными (30-100 мг).

Противопоказания:

- гемофилия;
- аллергические заболевания;
- коллагенозы;
- беременность.

Перфторан не следует применять вместе с поли- или реополиглюкином и оксиэтилкрахмалом. При необходимости указанные растворы следует вводить в другую вену или в ту же после окончания очередной инъекции перфторана.

Форма выпуска: эмульсия по 100, 200 и 400 мл во флаконах из стекла.

Условия хранения: в замороженном виде в холодильнике при температуре от -4 до -18° С. В замороженном виде в хо-

лодильнике при температуре не выше +4° С препарат можно хранить не больше 2 недель.

Разморозку препарата проводить при комнатной температуре, после чего перфторан необходимо осторожно взболтать до получения гомогенного состояния. Препарат непригоден при расслоении эмульсии (даже после взбалтывания), при появлении осадка и прозрачных маслянистых капель. Препарат запрещается хранить при температуре ниже -18° С, размораживать при температуре выше +30° С.

Срок годности. При температуре от -4° С до -18° С – 2 года. При температуре не выше +4° С – 2 недели.

7.2.6.2. Растворы модифицированного гемоглобина

Сегодня ученые всего мира работают над третьим поколением кровезаменителей на основе гемоглобина. Они будут содержать некоторые важные ферменты и в большей мере приближаться к тем функциям, которые выполняет кровь, но тоже смогут лишь временно ее заменять.

В эритроцитах концентрация гемоглобина достигает 30-35%. В природе выделить гемоглобин в такой концентрации невозможно. Гемоглобин очень быстро окисляется, распадается на мономеры, связывается с оксидом азота. Известно 28 случаев успешного клинического применения препарата на основе бычьего гемоглобина – пиридокселированный гемоглобин – **Гемопур (США)**. К настоящему времени создано уже несколько типов кровезаменителей на основе гемоглобина, имеющих фирменные названия: «**полигем**», «**био-пур**», «**оксиглобин**», «**гемизол**», «**энзон**», «**соматоген**» (часть из них повторяет названия фирм) и другие. Некоторые средства, например полученный на основе полимеризованного

гемоглобина человека **полигем**, а также **биопур**, на стадии клинических испытаний (переливалось до 10 л заменителя) не выявили побочных эффектов и в нескольких экстренных случаях использовались в хирургической практике.

Геленпол (Россия) – разработан Российским НИИ гематологии и трансфузиологии. Первый отечественный кислород-переносящий инфузионный раствор на основе модифицированного полимеризованного гемоглобина человека. Геленпол – лиофильновысушенное полимерное производное гемоглобина для внутривенного введения с молекулярным весом 150-200 килоДальтон, содержащее поликонденсированный гемоглобин – 4 г, глюкозу – 3 г, хлорид натрия – 0,8 г, аскорбиновую кислоту – 0,1 г. Период полувыведения – 8-14 часов. Перед применением содержимое флакона растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% глюкозы. Геленпол обладает полифункциональным действием:

- корректирует газотранспортную функцию крови;
- восстанавливает гемодинамику;
- стимулирует гемопоэз;
- улучшает работу сердца;
- улучшает микроциркуляцию.

Показания к применению:

- лечение геморрагического и травматического шока;
- лечение интраоперационной кровопотери;
- стимуляция гемопоэза у больных с анемиями различной этиологии.

Препарат разрешен Минздравом РФ с 1998 г. к широкому медицинскому применению и промышленному выпуску.

Перспективными направлениями дальнейших разработок препаратов на основе МГ являются:

- создание комплексов МГ с ферментами антиоксидантной защиты для предупреждения реперфузионного синдрома;

- моделирование эритроцита.

Сравнительный анализ препаратов.

Клинические наблюдения, данные экспериментальных исследований и анализ литературы позволяют предполагать следующие механизмы лечебного действия КЗПК.

Геленпол:

- моделирует дыхательную функцию эритроцитов и функции плазменных белков;
- повышает содержание гемоглобина в циркулирующей крови и его синтез;
- усиливает транспорт оксида азота (NO) и S-нитрозотиолов (SNO).

Перфторан:

- пассивный переносчик кислорода и углекислого газа пропорционально перепаду парциального давления соответствующего газа;
- усилитель потока кислорода и углекислого газа за счет увеличения их массопереноса, обусловленного повышенной растворимостью газов в ПФУ и возможностью свободного прохождения газов через частицы;
- демпфер (за счет образования дополнительной емкости для газов крови в плазме), создающий подпор для кислорода при его потреблении.

Препараты имеют как общие свойства, так и различия в действии, поэтому могут применяться отдельно и вместе, дополняя лечебный эффект друг друга. В условиях контролируемой интраоперационной кровопотери и возможности ведения пациента на смеси, обогащенной кислородом, эмульсии ПФУ, очевидно, предпочтительнее растворов МГ. В то же время для коррекции анемии в дооперационном и послеоперационном периодах целесообразно использовать Геленпол.

Состояние исследований по проблеме создания КЗПК на основе МГ и эмульсий ПФУ создает уверенность в том, что

эти инфузионные среды, моделирующие самую главную – кислородтранспортную – функцию крови, уже в начале XXI века займут достойное место в различных программах, альтернативных применению донорской крови.

7.2.7. Кровезаменители комплексного действия

Кровезаменители комплексного действия сочетают в себе качества нескольких кровезаменителей, включая гемодинамическое и дезинтоксикационное действие, поддерживают ОЦК и улучшают гемопоэз.

Полифер (модификация полиглюкина). Прозрачная жидкость со светло-коричневым цветом. В состав входит декстран с молекулярной массой 60 000 Дальтон и железо в виде железодекстранового комплекса. Инфузии полифера увеличивают ОЦК и в то же время улучшают гемопоэз.

Показания к применению: те же, что и у полиглюкина. Также он применяется при оперативных вмешательствах, особенно в тех случаях, когда пациент до операции страдал анемией.

Способ применения и дозы: вводится внутривенно струйно или капельно. При шоке, сопровождающемся кровопотерей, полифер вводят струйно в дозе от 400-1200 мл. Если показатели гемодинамики начинают приближаться к норме, рекомендуется продолжать инфузию капельно (40-60 капель в минуту). Если же АД понижается до 60 мм рт. ст. и ниже, препарат вводят струйно. При кровопотере более 1000 мл инфузию полифера сочетают с гемотрансфузией.

Форма выпуска: выпускается во флаконах по 100, 200 и 400 мл.

Хранение: при комнатной температуре сохраняется в течение 3 лет. Допускается замораживание при транспортировке до -10° С.

Реоглюман – представляет собой 10% раствор декстрана с молекулярной массой $40\,000 \pm 10\,000$ Дальтон с добавлением 5% маннита и 0,9% хлорида натрия. Реоглюман – прозрачная бесцветная жидкость.

Форма выпуска: выпускается во флаконах по 400 мл в стерильном виде.

Хранение: при температуре от +10 до +25° С. Допускается замораживание препарата при транспортировке до -10° С.

Механизм лечебного действия: реоглюман – полифункциональный кровезаменитель. Он улучшает реологию крови путем уменьшения её вязкости, способствует восстановлению кровотока в мелких капиллярах, предотвращает, ликвидирует или тормозит агрегацию форменных элементов крови, обладает дезинтоксикационным, диуретическим и гемодинамическим свойствами, способствует переходу тканевой жидкости в кровеносное русло. В первые сутки из организма выделяется примерно 70% реоглюмана, преимущественно – почками.

Показания к применению: реоглюман назначают для улучшения капиллярного кровотока, для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся нарушением микроциркуляции, особенно в сочетании с задержкой жидкости в организме. Препарат показан при травматическом, операционном, ожоговом, кардиогенном шоках, сопровождающихся нарушением капиллярного кровотока, при нарушении артериального и венозного кровообращения (тромбозы и тромбозы, эндартерииты и болезнь Рейно), для улучшения местной циркуляции в сосудистой и пластической хирургии, с дезинтоксикационной целью при ожогах, перитоните, панкреатите.

Способ применения и дозы: реоглюман вводят внутривенно капельно, **медленно!** Обязательно проведение биологической пробы. Начинают инфузию с 5-10 капель в минуту. После проведения пробы и отсутствия реакции препарат начинают вводить со скоростью 30–40 капель в минуту.

В комплексной терапии шока при нарушении капиллярного кровотока реоглюман вводят по 400-800 мл под контролем показателей гемодинамики, при ожоговом шоке целесообразно 2-3-кратное введение реоглюмана в течение первых суток с момента травмы.

7.3. Осложнения, связанные с переливанием кровезаменителей

Трансфузия кровезаменителей – далеко не безразличная процедура, и, будучи проведена без должных оснований, она в лучшем случае будет бесполезной дополнительной нагрузкой, а в худшем – принесет вред больному.

Осложнения инфузионной терапии могут быть связаны с техническими погрешностями (гематома, повреждение соседних органов и тканей, тромбофлебит, эмболия), а также быть следствием изменений гомеостаза (водная интоксикация при избыточном введении жидкости, анасарка при избыточном введении солей, ацидоз в связи с разведением, обусловленным длительным интенсивным введением изотонического раствора хлорида натрия; чрезмерная гемодилюция со значительным снижением концентрации белка, гемоглобина и свертывающих факторов и др.)

Специфическими осложнениями инфузионной терапии являются:

- гипертермия;
- реакции на введение холодных растворов, пирогенов, бактериально загрязненных сред;
- аллергические реакции;
- анафилактический шок;
- передозировка отдельных ионов;
- иногда может возникнуть перегрузка правого круга

кровообращения, что приводит к отеку легких (коллоидные растворы быстрее, чем кристаллоидные, могут вызвать перегрузку кровообращения).

Наиболее часто инфузионную терапию осуществляют путем венепункции в локтевом сгибе. При этом возможны попадание раствора в подкожную клетчатку, возникновение тромбофлебита, поэтому таким путем нельзя вводить концентрированные растворы, а также препараты калия, раздражающие стенку вены. Целесообразно менять место пункции через 48 часов или ранее при появлении признаков тромбофлебита.

Общая суточная доза декстранов не должна превышать 1,5-2,0 г/кг из-за опасности кровотечений, которые могут возникать в результате нарушений свертывающей системы крови. Иногда отмечаются нарушения функции почек (декстрановая почка).

Для проведения эффективной ИТТ необходимо:

- соблюдение всех правил проведения инфузионной терапии;
- расчет суточной потребности и целесообразности введения того или иного кровезаменителя;
- правильная подготовка препаратов к инфузии;
- соблюдение рекомендуемой скорости введения кровезаменителя, согласно прилагаемой к каждому кровезаменителю инструкции;
- проведение проб на индивидуальную переносимость вводимого кровезаменителя (биологическая проба);
- наблюдение за больным во время и после переливания кровезаменителя.

ГЛАВА 8. КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ

Современная трансфузиология прошла путь от переливания цельной крови до использования ее компонентов и препаратов. Наиболее широко гемотрансфузии стали применять во второй половине XX века.

В то же время переливание и особенно повторные переливания донорской крови или ее компонентов сопровождаются определенным риском: иммунологическим, инфекционным, метаболическим и введением микросгустков.

Иммунологический риск связан с возможной несовместимостью по групповым, резусным, белковым, тромбоцитным, лейкоцитным и другим антигенам.

Инфекционный риск заключается в опасности заражения реципиента гепатитом В, С, сифилисом, ВИЧ-инфекцией, цитомегаловирусом. Исследование донорской крови не дает 100% гарантии. Есть много заболеваний, которые не тестируются при обследовании. Если у донора инфекция находится в инкубационном периоде, то она также не диагностируется.

Метаболический риск. Донорская кровь некоторое время хранится, и в результате этого в плазму выходят продукты жизнедеятельности клеток, продукты их распада, в частности, появляется свободный гемоглобин, приводящий к различной степени интоксикации.

Микросгустки. Они начинают образовываться с первых минут после заготовки крови. Их количество и размеры увеличиваются по мере хранения крови, что требует обязательной фильтрации крови во время переливания. Существующие системы снабжены фильтром с ячейкой 120-150 мк. Значит, сгустки менее 120 мк свободно попадают в кровоток и закупоривают мелкие капилляры альвеол, что может вызвать легочный дистресс-синдром.

Во многих случаях риск, связанный с гемотрансфузией, превышает возможный положительный эффект от ее использования. По разным данным, от 40% до 66% проведенных аллогемотрансфузий не оправдано. Все вышеуказанные факторы диктуют необходимость резко ограничить использование донорской крови. Для этого необходимы целый комплекс хирургических, трансфузиологических и анестезиологических методик, использование специальных лекарственных средств, эффективных кровезаменителей и других средств борьбы с анемией и кровопотерей, которые объединены в понятие «кровесберегающие технологии». Они должны использоваться на разных этапах лечения хирургического больного.

В предоперационном периоде осуществляется коррекция различных нарушений (анемия, нарушения в системе гемостаза), предоперационная заготовка аутоплазмы, аутоэритромаcсы.

Во время операции избежать или уменьшить объем кровопотери позволяют следующие технологии: острая нормоволемическая гемодилюция, интраоперационный аппаратный сбор крови из операционной раны, особенности анестезиологического пособия (управляемая гипотония, спинномозговая анестезия), применение антифибринолитиков, хирургическая техника (использование атравматичного шовного материала, электрокоагуляторов, малоинвазивные (эндоскопические) операции).

В послеоперационном периоде – сбор и реинфузия «дренажной крови», назначение препаратов железа, витаминов, стимуляторов эритропоэза по показаниям, рациональная диетотерапия (обеспечение необходимым количеством белков, жиров, углеводов и микроэлементов), парентеральное питание при необходимости.

Аутологичные гемокомпоненты, заготовленные от больного до операции, во время ее проведения и после, могут

использоваться на всех этапах лечения хирургического больного.

Заготовка крови и ее компонентов от пациента, которые будут предназначены исключительно для последующей аутологичной трансфузии этому же пациенту, называется **«аутологичной донацией»**. Переливание больному его собственной крови или ее компонентов (плазмы, эритроцитной массы, тромбоцитов), предварительно взятой у него и возвращаемой с целью возмещения кровопотери обозначается как **«аутогемотрансфузия»**.

Во многих странах созданы так называемые банки крови, где любой здоровый человек может сдать собственную кровь на хранение. Эритроциты подвергаются криоамортизации в жидком азоте и хранятся в течение 25 лет. Если в процессе жизни возникают ситуации, требующие переливания эритроцитов, можно воспользоваться собственной кровью.

Также существуют способы заготовки аутологичной крови, предусматривающие короткие сроки ее хранения:

1. **Аутогемотрансфузия**, т. е. предоперационная заготовка аутокрови и ее компонентов, позволяющая собрать достаточное для возмещения возможной кровопотери количество эритроцитов и плазмы.

2. **Управляемая гемодилюция**, предполагающая заготовку крови непосредственно перед или во время операции с одновременным дозированным разведением крови плазмозамещающими растворами и ее возвращением в кровеносное русло после окончания операции.

3. **Интраоперационная или послеоперационная реинфузия крови**, излившейся в операционную рану, полость, вытекшую по дренажам и возвращенную в кровеносное русло больного.

Аутогемотрансфузия в различных ее вариантах при правильном их выборе и реализации является высокоэффек-

тивным и безопасным способом трансфузиологического обеспечения плановых и в ряде случаев экстренных хирургических вмешательств.

К **преимуществам** применения аутологичной крови и ее компонентов по сравнению с аллогенной донорской кровью относятся следующие моменты:

- исключается опасность заражения пациента гемотрансмиссивными инфекциями;
- исключается риск аллоиммунизации и иммуносупрессивный эффект трансфузий донорской крови, что, в свою очередь, снижает риск послеоперационных гнойных осложнений;
- обеспечиваются кровью больные с редкими группами крови;
- сохраняются запасы донорской крови;
- снижается депонирование эритроцитов и повышается антианемический эффект трансфузий;
- снижается опасность развития синдрома гомологичной крови (массивных трансфузий) и реакции «трансплантат против хозяина»;
- заготовка аутологичной крови и ее компонентов может быть выполнена на догоспитальном этапе;
- применение аутологичной крови и ее компонентов создает благоприятный настрой больных;
- стимулирующее влияние на адаптационные механизмы организма больного (повышение фагоцитарной активности лейкоцитов, активация иммунной системы и эритропоэза в костном мозге).

8.1. Методы заготовки аутологичной крови

8.1.1. Предоперационная заготовка аутологичной крови

Предоперационная заготовка и хранение крови или ее компонентов осуществляется за несколько дней до предполагаемого оперативного вмешательства. Аутокровь можно заготовить двумя способами: методом однократной или многократной гемоэксфузии.

Метод однократной гемоэксфузии. К этому способу относится заготовка собственной крови в объеме до 10% ОЦК (у лиц с массой тела более 50 кг объем разовой кроводачи не должен превышать 450 мл. При меньшей массе тела объем заготавливаемой крови определяют исходя из расчета 8 мл/кг массы тела) за 3-4 дня до предполагаемой плановой операции. При таком уровне эксфузии заместительную терапию можно не проводить. Заготовленная кровь переправляется в отделение или кабинет переливания крови, где и хранится в холодильнике при температуре +2 – +8° С, а в день операции по заявке лечащего врача передается в операционную. Метод прост, легко применим, может быть использован даже в амбулаторных условиях, но заготавливается ограниченное количество крови.

Метод многократной или ступенчатой эксфузии. Перед плановой операцией пациент несколько раз сдает свою собственную кровь. Объем разовой кроводачи не должен превышать 450 мл (10% ОЦК). Получаемая кровь хранится в цельном виде либо сразу же разделяется на плазму и эритроциты и помещается в холодильник. Число кроводач (2-4) определяется лечащим врачом совместно с трансфузиологом и зависит от предполагаемого объема кровопотери. Повторный забор крови осуществляется через 4-7 дней в объеме в 2 раза большем, чем при первой эксфузии с обязательным возвратом ранее за-

готовленной крови или аутоэритроцитов, если кровь была разделена на фракции. Таким образом, общий объем кровопотери не будет превышать 10% ОЦК, что адекватно переносится больными и не требует проведения заместительной терапии. Третья эксфузия осуществляется в объеме 30% ОЦК, а ранее заготовленная кровь (20% ОЦК) возвращается пациенту. Объем невосполненной кровопотери опять же составит 10% ОЦК. При этом следует учитывать, что объем плазмы и уровень общего белка и альбумина восстанавливается через 72 часа, т. е. последняя кроводача должна быть выполнена не менее чем за 3 суток до плановой операции. Уровень гемоглобина у аутодонора перед каждой сдачей крови должен быть не ниже 110 г/л, гематокрит не ниже 33%. Заготовку крови можно производить в амбулаторном порядке. Заготовленной таким способом крови будет достаточно, чтобы возместить кровопотерю в объеме 40-50% ОЦК.

Все аутодоноры, которым предполагается ступенчатая заготовка аутокрови, должны получать таблетированные препараты железа. Прием препаратов железа начинают до первой кроводачи. В ряде случаев для ускорения образования эритроцитов целесообразно одновременное применение эритропоэтина. Непереносимость пациентом препаратов железа является противопоказанием для применения многократного метода заготовки аутокрови.

Для аутотрансфузий можно заготавливать не только цельную кровь и эритромассу, но и плазму, тромбоциты. Аутоплазму можно заготовить перед операцией путем однократного или многократного плазмафереза в достаточно большом объеме (500-1000 мл) и с успехом использовать при отягощенном кесаревом сечении, при тяжелых ортопедических операциях. Для долгосрочного хранения плазму можно подвергать замораживанию. Этот метод применяется, если имеются противопоказания к заготовке цельной крови или эритроцитов.

8.1.2. Управляемая гемодилюция

К управляемой гемодилюции относят: предоперационную гемодилюцию и интраоперационную гемодилюцию (гиперволемическую и нормоволемическую).

Острая предоперационная гемодилюция предполагает заготовку 1-2 доз крови (600-800 мл) непосредственно перед операцией с обязательным восполнением временной кровопотери солевыми растворами (0,9% раствор натрия хлорида, Рингера, лактосол) и плазмозаменителями, обладающими реологическими свойствами (волекам, волювен, стабизол, полиоксидин), в объеме 100-120% от объема извлеченной крови до достижения уровня гематокрита не ниже 30–35%. Кровь забирается в стандартные флакон или пластикатный контейнер типа «Гемакон». Заготовленная кровь должна храниться в операционной, и, если возникает необходимость в переливании во время операции, то после перепроверки **группы крови** во флаконе и выполнении проб на **совместимость** проводится **биологическая проба** и выполняется аутогемотрансфузия. Достоинства этого метода в том, что кровь заготавливается непосредственно в операционной, нет проблем с её хранением, возвращается больному практически теплая кровь, за счет проводимой предоперационной гемодилюции уменьшается истинный объем кровопотери, так как во время операции пациент теряет кровь с меньшим содержанием эритроцитов. Предоперационная гемодилюция снижает потребность в переливании крови на 18-100%.

Интраоперационная гемодилюция. После введения больного в наркоз и стабилизации основных показателей гемодинамики врач-трансфузиолог выполняет эксфузию крови в объеме от 10 до 30% ОЦК. Обязательно проводится заместительная терапия путем введения солевых растворов и препаратов, обладающих реологическим эффектом.

Их введение осуществляется до тех пор, пока не будет достигнут минимально допустимый уровень гематокрита – не менее 30-33%. Аутокровь из операционной не выносятся. Гемотрансфузия осуществляется во время или сразу же после операции. Если не применялись другие донорские среды и кровь из операционной не выносилась, то пробы на совместимость можно не делать.

При **гиперводемической гемодилюции** осуществляется быстрое внутривенное введение больших доз (4-5 л) сбалансированных солевых растворов с целью создания резерва внеклеточной жидкости и усиления процессов естественной гемодилюции. Уровень гематокрита должен быть в пределах 23-25%.

Нормоводемическая гемодилюция осуществляется путем эксфузии крови с одновременным введением средне- или низкомолекулярных плазмозаменителей. Уровень гемоглобина не должен быть ниже 90-100 г/л, а уровень гематокрита не должен быть менее 28%. Интервал между эксфузией и реинфузией не должен быть более 6 часов. В противном случае контейнеры с кровью помещаются в холодильник при температуре +4-6° С. Преимущества нормоводемической гемодилюции:

- Возможность заготовки аутогемокомпонентов при минимальном предоперационном периоде.
- Дешевизна метода.
- Возможность постоянного мониторинга за состоянием пациента.
- Исключение психоэмоционального фактора у пациента.
- Позволяет сохранить глобулярный компонент крови.
- Исключается риск посттрансфузионных осложнений.
- Позволяет возместить кровопотерю до 35% ОЦК.

8.1.3. Реинфузия крови

Наиболее часто используемым методом сбережения крови во время плановой операции является метод реинфузии крови, вытекающей в рану. Это необходимо делать практически при всех операциях, если объем предполагаемой кровопотери составляет более 20% от ОЦК. Почти всегда можно использовать кровь, полученную в послеоперационном периоде через дренаж, оставленный в серозной полости с целью контроля на гемостаз. Третий вариант реинфузии – это переливание крови, излившейся в серозные полости при травмах или некоторых заболеваниях, например разрывах печени, селезенки, при внематочной беременности.

Излившаяся в полости тела кровь отличается по своему составу от циркулирующей крови. В ней снижено содержание тромбоцитов, фибриногена, 2,3-дифосфолипидов, высок уровень свободного гемоглобина, имеются продукты деградации фибриногена. При реинфузиях необходимо соблюдать некоторые условия: использовать стандартный консервант, содержащий цитрат натрия или раствор гепарина. Кровь необходимо собирать специальным стерильным электроотсосом, создавая вакуум 0,2 атм., в стерильную емкость. Если в собранной крови содержится свободного гемоглобина более 2,5 г/л, то аутоэритроциты необходимо отмывать. Собранную кровь необходимо перелить во время операции или в ближайшие 6 часов после её сбора.

Реинфузия противопоказана при загрязнении излившейся крови желудочно-кишечным содержимым, бактериями, амниотической жидкостью, мочой, простатической жидкостью, злокачественными клетками и промывной жидкостью, а также при отсутствии возможности отмывания крови и использования специальных микрофильтров. Не следует переливать кровь, которая излилась более 6 часов назад. В неотложной ситуации необходимо сопоставлять риск переливания загрязненной крови с преимуществом спасения жизни больного.

Сбор крови с помощью черпачков и фильтрование её через 8 слоев марли, как это делалось ранее, по приказу N 363, считается недопустимым. Однако если решается вопрос о жизни и смерти пострадавшего, а необходимого оборудования для сбора и фильтрации собранной крови нет, то возможно использование старого метода. Реинфузии, как правило, протекают гладко, но возможны осложнения, развитие которых связывается с эмболией, инфицированием переливаемой крови и её токсическим действием. Возможность эмболизации зависит от наличия в собранной и переливаемой крови мелких сгустков крови, закупоривающих сосуды и капилляры легкого. Этого можно избежать, используя специальные фильтры с диаметром ячейки 230-240 мк или антилейкоцитарные фильтры.

Инфицирование крови возможно во время сбора, если не соблюдаются правила асептики. Непригодна для переливания кровь, которая более 6 часов находилась свободно в брюшной полости, так как она практически всегда инфицирована бактериями, проникающими через кишечную стенку.

Современные аппараты, системы для реинфузий работают с использованием всех 4 принципов реинфузии (сбор, стабилизация, фильтрация и отмывание). Это аппараты типа CATS, Haemonetics orthopat и другие. В большинстве развитых стран каждое четвертое переливание крови и её компонентов является аутологичным.

8.2. Показания и противопоказания к применению аутологичной крови и ее компонентов

Широкое внедрение аутогемотрансфузий в практику возможно только при условии достаточной подготовки в этой области всего врачебного персонала лечебных учреждений.

При этом главная роль в организации принадлежит сертифицированному врачу-трансфузиологу. Учитывая ограниченное число таких специалистов, отдельные виды аутогемотрансфузии могут выполнять анестезиологи (интраоперационное резервирование крови с последующей нормоволемической гемодилюцией) и хирурги (сбор крови, излившейся в серозные полости, операционную рану).

Заблаговременное (за 0,5-3 месяца до операции) резервирование компонентов крови для последующей аутогемотрансфузии реализуют при непосредственном участии станции переливания крови.

Постановка вопроса об аутогемотрансфузии (при наличии показаний) должна следовать непосредственно за предложением пациенту планового хирургического вмешательства. Хирург, консультирующий амбулаторного больного, обязан разъяснить ему суть аутогемотрансфузии, при необходимости – направить на консультацию врача-трансфузиолога соответствующего лечебного учреждения.

Объем резервируемых трансфузионных сред определяют с учетом величины прогнозируемой операционной кровопотери.

Основными **показаниями** для аутогемотрансфузии являются:

- Сложные и объемные плановые операции с предполагаемой кровопотерей более 20% ОЦК.
- У беременных женщин в третьем триместре при наличии показаний к плановому кесареву сечению возможна заготовка аутоплазмы в объеме до 500 мл.
- Отсутствие донорских компонентов крови при редкой группе крови у больного.
- Невозможность подбора совместимой гемотрансфузионной среды.
- Отказ пациентов от трансфузии донорских компо-

нентов крови по религиозным мотивам при наличии показаний к трансфузии компонентов крови во время плановой хирургической операции.

- Наличие в крови у больных антител к лейкоцитам, тромбоцитам, комплексу HLA-антигенов, а также присутствии в крови больных атипичных антител.

- Наличие в анамнезе больного посттрансфузионных реакций и осложнений.

- Аллергизация больных плазменными белками.

- При предшествующих осложненных беременностях.

- При наличии хронических аллергических заболеваний.

- При наличии печеночной или почечной недостаточности в стадии компенсации.

- При нарушениях сердечного ритма, гипертонической болезни I-II стадии, пороках сердца.

Методы аутогемотрансфузии целесообразно использовать:

- в сердечно-сосудистой хирургии;

- в ортопедии и травматологии (операции на бедренных костях, позвоночнике);

- в грудной и брюшной хирургии (лобэктомия, резекция печени, поджелудочной железы, гастрэктомия);

- в урологии (простатэктомия, нефрэктомия);

- в гинекологии (гистерэктомия, удаление миомы);

- в пластической хирургии (пластика молочной железы).

Предоперационная заготовка крови не должна ухудшать состояния пациента до операции. Обычно аутогемотрансфузия проводится в возрасте от 5 до 70 лет. Критерии отбора доноров для заготовки аутокрови в основном те же, что и для обычных доноров крови. Уровень гемоглобина у аутодонора не должен быть ниже 110 г/л, а гематокрита – не ниже 33%.

Донор аутокрови должен быть подвергнут клиническому и лабораторному обследованию, так же как и донор гомологичной крови. У него определяется группа крови и резус-принадлежность, реакция на сифилис, гепатит, ВИЧ.

Противопоказаниями к аутодонорству могут быть абсолютными и относительными.

Абсолютные противопоказания:

- гемофилия и другие врожденные коагулопатии (только для заготовки плазмы и тромбоцитов, разрешается заготовка эритроцитов);
- серповидноклеточная анемия;
- геморрагический синдром;
- сепсис, бактериемия;
- СПИД;
- маркеры (носительство) гепатита В или С;
- маркеры ВИЧ (для предоперационной заготовки крови);
- психические заболевания с нарушением сознания, вменяемости и поведения (для предоперационной заготовки аутокрови);
- опасность диссеминации опухолевыми клетками (для реинфузии);
- гемолиз;
- лечение антикоагулянтами и дезагрегантами (при невозможности прервать лечение).

Для заготовки **плазмы и тромбоцитов противопоказаниями** являются:

- дефицит массы тела;
- кахексия, крайнее истощение, терминальные стадии злокачественных новообразований;
- рецидивирующие мигрирующие флеботромбозы;
- угроза тромбоэмболий;
- декомпенсированная сердечно-легочная, почечная, печеночная недостаточность;

- нестабильная стенокардия;
- клинически значимый стеноз левой коронарной артерии (для интраоперационной гемодилуции);
- аортальный стеноз;
- тяжелое состояние больного, анестезиологический риск 4-й степени;
- лица с массой тела менее 10 кг к терапевтическому аутодонорству не допускаются.

Относительными противопоказаниями могут быть:

- распространенный атеросклероз с эпизодами острого нарушения коронарного и мозгового кровообращения (до 3 мес. после нарушения);
- нарушения сердечного ритма без сердечной недостаточности;
- инфаркт миокарда (до 3 мес. от заболевания);
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- эпилепсия с частыми припадками;
- признаки инфекционного заболевания в день кроводачи;
- гемоглобин менее 120 г/л;
- гематокрит менее 33%;
- тромбоциты менее 180×10^9 /л;
- лейкоциты менее $4,0 \times 10^9$ /л;
- общий белок менее 60 г/л (для предоперационной заготовки);
- гипертония (систолическое АД более 180 мм рт. ст.);
- гипотония менее 100/60 мм рт. ст.;
- возраст более 70 лет;
- менструация и 3 дня после нее.

Понятие «относительного противопоказания» при заготовке аутологичной крови должно расцениваться как необходимость проведения лечебных мероприятий по стабилизации и улучшению состояния больного.

При переливании аутологичной крови или ее компонентов необходимо соблюдать следующие правила:

1. Каждая трансфузия аутокомпонентов должна проводиться с обязательным проведением контрольных изосерологических исследований, проб на индивидуальную и биологическую совместимость.

2. Остатки аутокрови и ее компонентов хранятся при $t +4^{\circ} - +6^{\circ} \text{C}$ в течение 48 часов с последующим обеззараживанием методом автоклавирования.

3. В случаях неиспользования аутологичных гемокомпонентов в ходе оперативного лечения они продолжают храниться до истечения срока годности.

4. Аутологичные трансфузионные средства запрещается использовать для аллогенных трансфузий.

5. Передача аутогемокомпонентов на переработку запрещена.

6. Аутологичные гемокомпоненты с истекшим сроком хранения подлежат списанию и уничтожению.

ГЛАВА 9. ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ. ДОНОРСТВО

Согласно Федеральному закону от 20 июля 2012 г. N 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» врач, производящий трансфузию компонентов крови, обязан взять **информированное добровольное согласие** гражданина. В случаях, когда состояние гражданина не позволяет ему выразить свою волю, а медицинское вмешательство неотложно, вопрос о переливании компонентов крови в интересах гражданина решает консилиум, а при невозможности собрать консилиум – непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением должностных лиц лечебно-профилактического учреждения.

План выполнения операции переливания компонентов крови обсуждается и согласовывается с пациентом в письменном виде, а при необходимости – с его близкими. Согласие пациента оформляется и подшивается к карте стационарного или амбулаторного больного.

9.1. Из истории донорства

Донорство крови – это самый гуманный поступок, который может совершить человек. Кровь человека в нужный момент становится бесценной, её стоимость равна стоимости жизни больного.

Слово «донор» происходит от латинского глагола «donare», что означает дарить. **Донор** – это человек, который прошел медицинское освидетельствование и добровольно отдает свою кровь другому. Человек, которому по медицинским показаниям переливают донорскую кровь, называется **реципиентом**. Процесс взятия донорской крови или ее

компонентов обозначается как **донация крови или ее компонентов**.

Первые успешные эксперименты по переливанию крови от одной собаки к другой были произведены в 1666 г. английским анатомом *Ричардом Лоуэром*, а в 1667 г. учёный *Жан Батист Дени* (придворный врач Людовика XIV) сделал первое в мире успешное переливание крови. Житель Парижа был первым, кто предоставил себя для опыта по переливанию крови. После переливания реципиент почувствовал себя отлично и предложил свою собственную кровь для переливания. Он невольно стал первым сознательным донором в истории человечества. Но не все переливания были удачными. Начались осложнения, появились смертельные случаи. Причина этих неудач заключалась в том, что кровь животных и человека несовместима. Кровь животных, перелитая в организм человека, разрушается.

Однако мысль спасти умирающего вливанием ему крови здорового человека не оставляла врачей. В 1832 г. петербургский акушер *Г. Вольф* сделал первое в России переливание крови от человека человеку. Переливание прошло успешно, пациент был спасен.

Развитие донорства сопровождалось многочисленными взлетами и падениями – от обожествления этого метода до государственного запрета его применять. В качестве доноров крови использовались главным образом собаки и овцы (ягнята, бараны). До изобретения полый инъекционной иглы и шприца сделать внутривенное вливание крови человеку в те времена было непросто. Это была довольно сложная в техническом отношении операция, а во-вторых, в то время еще не были открыты группы крови и резус-фактор. Поэтому у многих больных перелитая кровь вызывала тяжелые осложнения, вплоть до смертельных исходов. До начала XX века переливание крови в клинической практике применяли крайне

редко вследствие возникавших серьезных осложнений, которые были вызваны незнанием законов совместимости крови и неумением предотвращать ее свертывание во время переливания. Только в 1900 г. австрийский ученый **Карл Ландштейнер** сделал величайшее открытие о существовании разных групп крови.

В России первое научно обоснованное переливание крови с учетом ее групповой принадлежности было сделано 20 июня 1919 г. врачом **В. Н. Шамовым**. В период с 1919 по 1921 годы **В. Н. Шамов** провел всего три переливания крови.

Первое официальное издание «Инструкции по применению лечебного метода переливания крови» было утверждено народным комиссаром здравоохранения РСФСР **Н. А. Семашко** 14 августа 1928 года. В ней излагались основные требования, предъявляемые к донору, и определялся максимальный объем крови, который не должен превышать 1% от массы тела донора (600 мл) и лишь для исключительно здоровых лиц мог быть повышен до 1,25% от массы тела донора. В 1927 г. для поощрения донорства была введена денежная компенсация за дачу крови, а с 1931 г. – выдача специального пайка.

Первые массовые переливания крови в нашей стране проводились в военно-полевых условиях – во время военных действий в 1939 г. у озера Хасан и в районе реки Халхин-Гол. Тогда для заготовки консервированной крови было организовано ее взятие от значительного числа доноров. К 1940 году СССР располагал мощной сетью учреждений службы крови, в состав которой входило несколько научно-исследовательских институтов и большое число достаточно оснащенных станций переливания крови. В то время был накоплен огромный опыт по переливанию крови, что позволило спасти жизни десятков тысяч раненых во время Великой Отечественной войны.

В 60-е годы советской службой крови был сформулирован принцип, обеспечивающий дальнейшее развитие донорства. Многие люди становились донорами по зову сердца и стремлению души.

Дача крови здоровым человеком в объеме 400-450 мл не наносит вреда здоровью, скорее наоборот – укрепляет его, повышая устойчивость к внешним влияниям на организм и ко многим заболеваниям, это обычный физиологический процесс, своего рода тренировка организма.

У донора, сдавшего 400 мл крови, происходит стимуляция работы костного мозга и др. внутренних органов, образование новых белков и клеток крови, улучшение функции иммунной системы. Через 30 дней все потери полностью восстанавливаются. И только потеря 1-1,5 л крови становится ощутимой для человека. При проведении плазмафереза (забор плазмы и возвращение клеток крови) организм теряет только белки, которые восстанавливаются уже на третьи сутки.

Если донор сдает кровь регулярно, его организм «тренируется» восстанавливаться при кровопотере. Поэтому в экстремальной ситуации, например, при тяжелой травме, у донора значительно более высокие шансы выжить, чем у человека, никогда не сдававшего кровь.

Тем не менее очень важно, чтобы донорами становились люди, обладающие хорошим здоровьем и не имеющие хронических заболеваний. Потеря крови в больших количествах опасна для жизни, а сдача ее здоровым взрослым человеком в небольшой дозе практически не влияет на его самочувствие.

9.2. Организация донорства

Медицинское обследование донора осуществляется в отделении (кабинете) учета и комплектования донорских кадров станций переливания крови согласно федеральному за-

кону о донорстве и содержит в себе общий для всех видов донорства и категорий доноров порядок и дополнительные к нему индивидуальные требования для каждого вида донорства и категорий доноров.

Донорство подразделяется на несколько видов: **донорство крови**, **донорство плазмы** (в том числе иммунной), **донорство клеток крови** (тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), **аутодонорство** (переливание реципиенту собственных компонентов крови).

Основными **принципами донорства** крови являются:

- безопасность донорской крови для реципиента;
- добровольность сдачи крови;
- сохранение здоровья донора;
- обеспечение социальной поддержки и прав донора;
- поощрение и поддержка безвозмездного донорства

крови.

Доноры подразделяются на следующие категории: **активные (кадровые) доноры**, имеющие 3 и более крово-, плазма-, цитодач в году; **доноры резерва**, имеющие менее 3 крово-, плазма-, цитодач в году; **доноры-родственники**, дающие кровь или ее компоненты для лечения близких им людей; **контрактные доноры**, заключившие договор с учреждениями службы крови. Наиболее безопасной считается кровь активных кадровых доноров. Донор может давать кровь безвозмездно и за плату.

Регистрация донора как при первичном, так и повторном обращении осуществляется только по предъявлении документа, удостоверяющего личность.

Донором вправе быть каждый дееспособный гражданин Российской Федерации либо проживающий на территории Российской Федерации на законных основаниях не менее одного года иностранный гражданин или лицо без гражданства в возрасте старше 18 лет, прошедшие добровольное

медицинское обследование и не имеющие медицинских противопоказаний для сдачи крови. Медицинское обследование донора перед донацией крови и выдача справок о состоянии его здоровья производятся бесплатно. Стандартный объем заготовки крови 450 мл + 10% от этого объема без учета количества крови (до 40 мл), взятой для проведения исследования (скрининга) на наличие: сифилиса, поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, антигена и антител к ВИЧ-инфекции, а также для определения активности аланинаминотрансферазы, группы крови по системе АВО и резус-принадлежности, фенотипа и антиэритроцитарных антител. В зависимости от эпидемиологических ситуаций могут проводиться дополнительные исследования. Максимально допустимое число кроводач в год у мужчин – 5, у женщин – 4. Максимальный объем одной плазмодачи не должен превышать 600 мл, максимальный объем плазмодач в год не должен превышать 12 л без учета консерванта. К иммунизации антигенами системы резус допускаются мужчины в возрасте от 18 до 50 лет, женщины – в период менопаузы. К иммунизации стафилококковым анатоксином допускаются мужчины в возрасте 20-40 лет, женщины к иммунизации стафилококковым анатоксином не допускаются.

При обращении донора врачом-трансфузиологом осуществляется его обследование, включающее в себя измерение веса тела (у лиц с массой тела менее 50 кг объем одной кроводачи не должен превышать 12% ОЦК, который в норме составляет 6,5–7% массы тела или 4–6 мл на 1 кг массы тела), температуры тела (должна быть не менее 36° С и не более 37° С), артериального давления (норма: систолическое – в пределах 90-140, диастолическое – 60–90 мм рт. ст.), определение ритмичности и частоты пульса (норма – от 60 до 80 ударов в минуту), подробный сбор анамнеза с учетом данных «Анкеты донора», осмотр кожных покровов, видимых слизистых

оболочек, склер, пальпацию лимфатических узлов и органов брюшной полости, аускультацию органов грудной клетки, оценку психоневрологического статуса донора.

Отвод доноров и предупреждение ими донаций осуществляется врачом на основании сверки паспортных данных с информационной базой данных и идентификации их в списках лиц, пожизненно отстраненных от донорства, по адресам эпиднеблагополучия (наличие у доноров контактов по месту проживания с больными или носителями вирусных гепатитов, больными туберкулезом и другими инфекционными болезнями), по итогам клинико-диагностических лабораторных исследований, по медицинским показаниям на основании данных объективного осмотра и выявленных заболеваний.

При наличии временных противопоказаний в случае выявления каких-либо видимых нарушений в состоянии здоровья или при подозрении на контакт с инфекционным заболеванием донор направляется на обследование в амбулаторно-поликлиническое учреждение по месту жительства.

При отсутствии противопоказаний к донорству врач определяет вид донорства (кровь, плазма, иммунная плазма, клетки крови), объем взятия крови или ее компонентов.

Данные о состоянии здоровья донора, вид донорства и объем взятия крови или ее компонентов заносятся в соответствующую медицинскую документацию, и донор направляется в отделение заготовки донорской крови и ее компонентов.

При определении допуска к донорству, вида донорства и объема взятия крови или ее компонентов врач-трансфузиолог руководствуется перечнем абсолютных и временных (табл. 9.1) противопоказаний к донорству крови и ее компонентов, нормами состава общего анализа крови и ее биохимических

показателей (табл. 9.2 и 9.3), интервалами между видами донорства (в днях) (табл. 9.4).

Абсолютные противопоказания к донорству крови и ее компонентов (отвод от донорства независимо от давности заболевания и результатов лечения):

1. Гемотрансмиссивные заболевания.

1.1. Инфекционные:

• СПИД, носительство ВИЧ-инфекции и лица, относящиеся к группе риска (гомосексуалисты, наркоманы, проститутки);

• сифилис, врожденный или приобретенный;

• вирусные гепатиты, положительный результат исследования на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV антител);

• туберкулез, все формы;

• бруцеллез;

• сыпной тиф;

• туляремия;

• лепра.

1.2. Паразитарные:

• эхинококкоз;

• токсоплазмоз;

• трипаносомоз;

• филяриатоз;

• ришта;

• лейшманиоз.

2. Соматические заболевания.

2.1. Злокачественные новообразования.

2.2. Болезни крови.

2.3. Органические заболевания ЦНС.

2.4. Полное отсутствие слуха и речи.

2.5. Психические заболевания.

2.6. Наркомания, алкоголизм.

2.7. Сердечно-сосудистые заболевания:

- гипертоническая болезнь II-III ст.;
- ишемическая болезнь сердца;
- атеросклероз, атеросклеротический кардиосклероз;
- облитерирующий эндоартериит, неспецифический аортоартериит,
- рецидивирующий тромбофлебит;
- эндокардит, миокардит;
- порок сердца.

2.8. Болезни органов дыхания:

- бронхиальная астма;
- бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, обструктивный бронхит;
- диффузный пневмосклероз в стадии декомпенсации.

2.9. Болезни органов пищеварения:

- ахилический гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

2.10. Заболевания печени и желчных путей:

- хронические заболевания печени, в том числе токсической природы и неясной этиологии;
- калькулезный холецистит с повторяющимися приступами и явлениями холангита;
- цирроз печени.

Заболевания почек и мочевыводящих путей в стадии декомпенсации:

- диффузные и очаговые поражения почек;
- мочекаменная болезнь.

2.12. Диффузные заболевания соединительной ткани.

2.13. Лучевая болезнь.

2.14. Болезни эндокринной системы в случае выраженного нарушения функций и обмена веществ.

2.15. Болезни ЛОР-органов:

- оза;на;
- прочие острые и хронические тяжелые гнойно-воспалительные заболевания.

2.16. Глазные болезни:

- остаточные явления увеита (ирит, иридоциклит, хориоретинит);
- высокая миопия (6 Д и более);
- трахома;
- полная слепота.

2.17. Кожные болезни:

- распространенные заболевания кожи воспалительного и инфекционного характера;
- генерализованный псориаз, эритродермия, экземы, пиодермия, сикоз;
- красная волчанка, пузырьчатые дерматозы;
- грибковые поражения кожи (микроспория, трихофития, фавус, эпидермофития) и внутренних органов (глубокие микозы);
- гнойничковые заболевания кожи (пиодермия, фурункулез, сикоз).

2.18. Остеомиелит острый и хронический.

2.19. Оперативные вмешательства по поводу резекции органа (желудок, почка, желчный пузырь, селезенка, яичники, матка и пр.) и трансплантации органов и тканей.

При наличии у донора заболеваний, не вошедших в данный перечень, вопрос о допуске к донорству решается комиссионно врачом-трансфузиологом и соответствующими специалистами.

Донор крови и ее компонентов обязан сообщить известные ему сведения о перенесенных им или имеющихся у него инфекционных заболеваниях, нахождении в контакте с инфекционными больными, пребывании на территориях, на которых существует угроза возникновения или распростра-

нения массовых инфекционных заболеваний или эпидемий, об употреблении наркотических средств, психомоторных веществ, о работе с вредными или опасными условиями труда, а также вакцинациях и хирургических вмешательствах, выполненных в течение года до сдачи крови.

Таблица 9.1 – Временные (относительные) противопоказания к донорству крови и ее компонентов

Заболевания, состояния	Срок отвода от донорства
1. Факторы риска заражения гемотрансмиссивными заболеваниями: 1.1. Трансфузии крови, ее компонентов (исключение составляют ожоговые реконвалесценты и лица, иммунизированные к резус-фактору)	6 месяцев
1.2. Оперативные вмешательства, в том числе аборт (необходимо представление медицинской справки о характере и дате операции из того лечебного учреждения, где она была выполнена)	6 месяцев со дня оперативного вмешательства
1.3. Нанесение татуировки или лечение иглоукалыванием	1 год с момента окончания процедур
1.4. Пребывание в загранкомандировках длительностью более 2 месяцев	6 месяцев
1.5. Пребывание в эндемичных по малярии странах тропического и субтропического климата (Азия, Африка, Южная и Центральная Америка) более 3 месяцев	3 года
1.6. Контакт с больными гепатитами: гепатит А, гепатиты В и С	3 месяца – 1 год

Продолжение таблицы 9.1 на стр. 302

Продолжение таблицы 9.1

<p>2. Перенесенные заболевания: 2.1. Инфекционные заболевания, не указанные в разделе «Абсолютные противопоказания»: - малярия в анамнезе при отсутствии симптомов и отрицательных результатов иммунологических тестов; - брюшной тиф после выздоровления и полного клинического обследования при отсутствии выраженных функциональных расстройств; - ангина, грипп, ОРВИ</p>	<p>3 года 1 год 1 месяц после выздоровления</p>
<p>2.2. Прочие инфекционные заболевания, не указанные в разделе «Абсолютные противопоказания» и п. 2.1 настоящего раздела</p>	<p>6 месяцев после выздоровления</p>
<p>2.3. Экстракция зуба</p>	<p>10 дней</p>
<p>2.4. Острые или хронические воспалительные процессы в стадии обострения независимо от локализации</p>	<p>1 месяц после купирования острого периода</p>
<p>2.5. Вегето-сосудистая дистония</p>	<p>1 месяц</p>
<p>2.6. Аллергические заболевания в стадии обострения</p>	<p>2 месяца после купирования острого периода</p>
<p>3. Период беременности и лактации</p>	<p>1 год после родов, 3 месяца после окончания лактации</p>
<p>4. Период менструации</p>	<p>5 дней со дня окончания менструации</p>

<p>5. Прививки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - прививка убитыми вакцинами (гепатит В, столбняк, дифтерия, коклюш, паратиф, холера, грипп), анатоксинами; - прививка живыми вакцинами (бруцеллез, чума, туляремия, вакцина БЦЖ, оспа, краснуха, полимиелит перорально), введение противостолбнячной сыворотки (при отсутствии выраженных воспалительных явлений на месте инъекции); - введение иммуноглобулина против гепатита В; - прививка вакциной против бешенства 	<p>10 дней</p> <p>1 месяц</p> <p>1 год 2 недели</p>
<p>6. Прием лекарственных препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - антибиотики; - анальгетики, салицилаты 	<p>2 недели после окончания приема</p> <p>3 дня после окончания приема</p>
<p>7. Прием алкоголя</p>	<p>48 часов</p>
<p>8. Изменения биохимических показателей крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> - повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) менее чем в 2 раза; - повторное повышение или увеличение АЛТ в 2 и более раз; - диспротеинемия 	<p>3 месяца</p> <p>Отстранение от донорства и направление на обследование</p> <p>1 месяц</p>

Донор, умышленно скрывший или искаживший сведения о состоянии своего здоровья, несет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации, если такие действия повлекли или могли повлечь существенное расстройство здоровья реципиентов.

Таблица 9.2 – Уровень показателей общего анализа крови, определяющий допуск к донорству

Показатели	Пределы колебаний	Метод исследования
Гемоглобин: мужчины женщины	не менее 130 г/л не менее 120 г/л	Колориметрический метод Купросульфатный метод
Гематокрит: мужчины женщины	0,40-0,48 л/л 0,38-0,42 л/л	Центрифужный метод
Кол-во эритроцитов: мужчины женщины	$(4,0-5,5) \times 10^{12}/\text{л}$ $(3,8-4,7) \times 10^{12}/\text{л}$	
Ретикулоциты	2-10%	Подсчет в окрашенном мазке
СОЭ: мужчины женщины	не более 10 мм/ч не более 15 мм/ч	Микрометод Панченкова
Количество тромбоцитов	$(180-320) \times 10^9/\text{л}$	Подсчет в камере Горяева, подсчет в окрашенном мазке крови, подсчет в автоматическом счетчике
Количество лейкоцитов	$(4-9) \times 10^9/\text{л}$	Подсчет в автома- тическом счетчике, подсчет в камере Горяева

Лейкоцитарная формула:		Подсчет в окрашенном мазке
Палочкоядерные нейтрофилы	1-6%	
Сегментоядерные нейтрофилы	47-72%	
Базофилы	0-1%	
Эозинофилы	0,5-5%	
Моноциты	2-10%	
Лимфоциты	18-38%	
Время свертывания крови	5-10 мин.	Метод Ли – Уайта

Таблица 9.3 – **Уровень биохимических показателей периферической крови, определяющий допуск к донорству**

Показатели	Пределы колебаний	Метод исследования
Билирубин	5,1-17 мкмоль/л	Метод Йендрашика
Аланинаминотранс- фераза	0,1-0,68 ммоль/час-л	Метод Райтмана и Френкеля
Общий белок сыво- ротки крови	65-85 г/л	Биуретовый метод
Беловые фракции сыворотки крови		Электрофоретиче- ский метод
Альбумин	56,5-66,8%	
Глобулины	33,2-43,5%	

Таблица 9.4 – **Интервалы между различными видами донорства в днях**

Исходная процедура	Последующие процедуры			
	Крово- дача	Плазма- ферез	Тромбоци- таферез	Лейкоци- таферез
Кроводача	60	30	30	30
Плазмаферез: доза 250-300 мл	7-14	7-14	7-14	7-14
доза 500-600 мл	14	14	14	14
Тромбоцитаферез	14	14	14	14
Лейкоцитаферез	30	14	14	30

Правила подготовки и режим для доноров:

- подготовка к крово-, плазмодаче начинается за 48 часов (2 суток) до процедуры: исключаются алкоголь, жирная пища (семечки, сало, копчености, майонез, котлеты и т. д.), лекарственные препараты;

- накануне легкий ужин до 18⁰⁰;
- хорошо выспаться (ночной сон не менее 8 часов);
- утром легкий завтрак, состоящий из чая с сахаром и кусочка хлеба;

- в день сдачи плазмы с утра до начала процедуры рекомендуется выпить 1,5-2 литра жидкости для облегчения процедуры (чай, соки, компоты, негазированная минеральная вода). Донору разрешается пить во время процедуры плазмафереза;

- перед кроводачей донор получает чай или сок, а после – обед или материальную компенсацию за питание.

Рекомендации по питанию донорам плазмафереза:

- после процедуры рекомендован полноценный обед (кофе или какао с молоком, сыр, сливочное масло, хлеб, шоколад, фрукты, мясо, рыба);

- для восстановления объема крови необходимо сразу после процедуры и в течение последующих 3 дней употреблять больше жидкости (молоко, кефир, соки, компоты);

- для восстановления белка, коагуляционных факторов, электролитов, иммуноглобулинов требуется 6-9 дней полноценное белковое питание (мясо, рыба, орехи, творог, рыбная икра, морепродукты).

9.3. Права и меры социальной поддержки, предоставляемые донору

На основании Федерального закона от 20 июля 2012 г. N 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» донор имеет право:

- на сдачу крови или ее компонентов безвозмездно или за плату;
- государственную защиту его прав и охрану его здоровья;
- ознакомление с результатами его медицинского обследования;
- получение бесплатной медицинской помощи в случае возникновения у него посттрансфузионных реакций и осложнений;
- возмещение вреда, причиненного его жизни и здоровью в связи с донацией крови;
- меры социальной поддержки;
- бесплатное питание за счет средств бюджета в день дачи крови либо (в исключительных случаях) его денежную компенсацию.

Кроме того, донор должен быть обязательно застрахован за счет средств организаций, осуществляющих заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, на случай заражения его инфекционными заболеваниями при выполнении им донорской функции. Он может рассчитывать на получение инвалидности, наступившей в связи с выполнением им донорских функций, приравниваемой к инвалидности, наступившей вследствие трудового увечья и на два дня отдыха: в день дачи крови и ее компонентов и дополнительный день отдыха с сохранением среднего заработка. Дополнительный день отдыха предоставляется либо на следующий день после

кроводачи, либо присоединяется к очередному отпуску по согласованию с администрацией учреждения, где он работает.

Граждане, сдававшие безвозмездно кровь или ее компоненты 40 и более раз, плазму крови 60 и более раз или то и другое определенное количество раз (см. табл. 9.5) могут быть награждены нагрудным знаком «**Почетный донор России**» федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим выработку государственной политики и нормативное правовое регулирование в сфере здравоохранения, в соответствии со статьей 23 Федерального закона РФ от 25.11.2013 г. N 317-ФЗ и имеют право на следующие меры социальной поддержки:

- внеочередное оказание медицинской помощи в государственных или муниципальных организациях здравоохранения в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи;

- первоочередное приобретение по месту работы или учебы льготных путевок для санаторно-курортного лечения;

- предоставление ежегодного оплачиваемого отпуска в удобное для них время года;

- ежегодную денежную выплату в размере, устанавливаемым Правительством Российской Федерации. Средства на данную выплату в виде субвенции бюджетам субъектов Российской Федерации, а также размер ее индексации предусматривается федеральным законом о федеральном бюджете на соответствующий год.

Таблица 9.5 – Число безвозмездных донаций крови или ее компонентов, дающее право на получение нагрудного знака «Почетный донор России»

Кровь	Компоненты крови (кроме плазмы крови)	Плазма крови	Всего
40 и >	-	-	40 и >
25 и >	-	15 и > или <	40 и >
-	25 и >	15 и > или <	40 и >
24 и <	-	36 и >	60 и >
-	24 и <	36 и >	60 и >
-	-	60 и >	60 и >

Звание «Почетный донор России» является основанием для присвоения звания «Ветеран труда» в соответствии со ст. 7 Федерального закона от 12.01.1995 г. № 5 «О ветеранах» (при наличии стажа, необходимого для назначения пенсии по возрасту или за выслугу лет).

Граждане Российской Федерации, награжденные знаком «Почетный донор СССР», пользуются всеми мерами социальной поддержки, определенными для граждан, награжденных знаком «Почетный донор России».

Звание «Почетный донор России» и «Почетный донор СССР» носят около 550 тысяч россиян (по данным на январь 2008 года).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аграненко, А. К. Гемотрансфузионные реакции и осложнения / А. К. Аграненко, Н. Н. Скачилова. – М. : Медицина, 1986. – 237 с.
2. Аутогемотрансфузия в клинической практике / А. В. Марченко [и др.]. – СПб. : СПбМАПО, 2002. – 31 с.
3. Барсемянц, Л. О. Судебно-медицинская экспертиза выделений организма / Л. О. Барсемянц, Б. Д. Левченко. – М. : Медицина, 1978. – 144 с.
4. Барышев, Б. А. Кровезаменители. Компоненты крови. – СПб. : Человек, 2008. – 159с.
5. Барышев, Б. А. Кровезаменители. Компоненты крови : справочник для врачей. – СПб., 2010. – 204 с.
6. Бодиенкова, Г. М. Актуальные вопросы профессиональной аллергопатологии в современный период / Г. М. Бодиенкова, В. С. Рукавишников, О. В. Ушакова // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – N 1. – С. 11-14.
7. Бойд, В. Введение в иммунохимическую специфичность. – М. : Иностранная литература, 1963. – 186 с.
8. Бронникова, М. А. Методика и техника судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств / М. А. Бронникова, А. С. Гаркави. – М. : ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА URSS, 1963. – С. 280.
9. Буланов, А. Ю. Кислотно-основное равновесие и гемостаз / А. Ю. Буланов, В. М. Городецкий, Е. М. Шулуток; ГНЦ РАМН. – М., 2005.
10. Буланов, А. Ю. Объемзамещающие растворы в протоколах интенсивной терапии / А. Ю. Буланов, В. М. Городецкий, И. Ш. Серебрянский // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – N 5. – С. 104-106.
11. Вагнер, Е. А. Реинфузия крови / Е. А. Вагнер, В. М. Тавровский, Я. А. Ортенберг. – М. : Медицина, 1977. – 93 с.

12. Воробьев, А. И. Нерешенные проблемы трансфузиологии // Проблемы бескровной хирургии: тез. докл. международ. симпоз. – М., 2001. – С. 16-20.
13. Воробьев, С. И. Кровезаменитель «Перфторан» // Вестник РАН. – 1997. – Т. 67, N 11. – С. 998-1013.
14. Групповые системы крови человека и гемотрансфузионные осложнения / под ред. М. А. Умновой. – М. : Медицина, 1989. – 160 с.
15. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирилин. – М. ; Тверь : Триада, 2005. – 227 с.
16. Донсков, С. И. Аллоиммунизация антигенами эритроцитов – глобальный популяционный процесс / С. И. Донсков, И. С. Липатова // Вестник службы крови России. – 2001. – N 3. – С. 18–24.
17. Донсков, С. И. Группы крови системы Rhesus. Теория и практика. – М. : ВИНТИ РАН, 2005. – 392 с.
18. Донсков, С. И. Группы крови человека: руководство по иммуносерологии / С. И. Донсков, В. А. Мороков – М., 2011. – 1016 с.
19. Жибурт, Е. Б. Трансфузиология. – М., 2002. – 736 с.
20. Жизневский, Я. А. Основы инфузионной терапии. – Минск : Высшэйшая школа, 1994. – 288 с.
21. Журавлев, В. А. Трансфузиологические операции / В. А. Журавлев, Е. П. Сведенцов, В. П. Сухоруков. – М. : Медицина, 1985. – 160 с.
22. Закс, Л. Статистическое оценивание. – М. : Статистика, 1976. – 598 с.
23. Зарецкая, Ю. М. Система киллер-иммуноглобулинподобных рецепторов натуральных киллерах / Ю. М. Зарецкая, Ю. А. Леднев // Гематология и трансфузиология. – 2008. – N 1. – С. 28-32.
24. Захаров, В. В. Безопасность гемотрансфузионной терапии / В. В. Захаров, Н. И. Афонин // Вестник службы

крови России. – 2006. – N 3. – С. 6-12.

25. Значение иммуногенетической предрасположенности для характера течения миастении / Л. Н. Бубнова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, N 6. – С. 549-556.
26. Зотиков, Е. А. Антигенные системы человека и гомеостаз. – М. : Наука, 1982. – 240 с.
27. Избранные лекции по трансфузиологии: учеб. пособие / кафедра госпитальной хирургии РУДН, кафедра клинической трансфузиологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова. – М. : Изд-во РУДН, 2005. – 158 с.
28. Иллек, Я. Ю. Ассоциативная связь атопической бронхиальной астмы у детей с антигенами главного комплекса гистосовместимости / Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, Н. Г. Муратова // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, N 1. – С. 88.
29. Иммуносерология: норматив. док. МЗ РФ / Гематологический научный центр РАМН. – М., 1998. – 85 с.
30. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений: справочник для врачей / под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб., 2006. – 60 с.
31. Клинико-патогенетическое значение HLA-системы в патогенезе десквамативных поражений кожи / И. П. Полеско [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – N 4. – С. 25-28.
32. Клиническая трансфузиология: руководство для врачей / под ред. В. А. Привалова, С. В. Яйцева. – Челябинск, 1999. – 214 с.
33. Козинец, Г. И. Практическая трансфузиология. – М., 2005. – 544 с.
34. Колосков, А. В. Риски, связанные с трансфузией эритроцитных сред во время хирургических операций / А. В. Колосков, Е. А. Селиванов // Трансфузиология. – 2006. – N 7. – С. 27-32.

35. Кондратова, И. В. О выявлении минорных антигенов системы резус в пятнах крови / И. В. Кондратова, А. А. Гусаров // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 6. – С. 16-18.
36. Косяков, П. Н. Антигены опухолей человека / П. Н. Косяков, Н. П. Косякова. – М. : Медицина, 1985. – 272 с.
37. Кочетыгов, Н. И. Кровезаменители при кровопотере и шоке. – Л. : Медицина, 1984. – 160 с.
38. Кошкин, С. В. Значение антигенов HLA классов I и II при различных клинических вариантах урологического хламидиоза / С. В. Кошкин, Г. А. Зайцева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 5. – С. 43-46.
39. Кровотечение и трансфузиология: учеб. пособие / Ю. С. Винник, Л. В. Кочетова, Е. А. Карлова, С. С. Дунаевская. - Ростов-н/Д. : Феникс; Красноярск : Издательские проекты, 2007. – 160 с.
40. Луговская, С. А. Гематологический атлас / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – Томск : Триада, 2004. – 242 с.
41. Минеева, Н. В. Группа крови человека. – СПб., 2004. – 188 с.
42. Молчанов, И. В. Растворы ГЭК – современные плазмозамещающие средства инфузионной терапии / И. В. Молчанов, О. А. Гольдина, Ю. В. Горбачевский. – М., 1998.
43. Моноклональные антитела с анти-N-специфичностью / Е. И. Дерюгина, Н. И. Дризе, Л. Н. Леменева, Е. Ю. Садовникова, Г. А. Удалов, И. Л. Чертков // Судебно-медицинская экспертиза. – 1990. – № 1. – С. 35-37.
44. Нестеренко, Н. В. Компьютерная морфометрия тромбоцитов в оценке показателей гемостаза у нормальных и оптимальных доноров почечных трансплантатов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 3 (41). – С. 19-23.
45. Об утверждении инструкции по применению компонентов крови: приказ № 363 от 25 ноября 2002 г. – М., 2002. – 77 с.

46. Оловникова, Н. И. Антигены эритроцитов человека / Н. И. Оловникова, Т. Л. Николаева // Гематология и трансфузиология. – 2001. – Т. 46, N 5. – С. 37.
47. Организация трансфузионной терапии в лечебно-профилактических учреждениях / МЗ РФ, НИИ гематологии и переливания крови. – СПб., 1989. – 40 с.
48. Особенности морфологии тромбоцитов у больных с феохромоцитомой / Л. И. Бурячковская, Г. Н. Потапова, И. А. Учитель, Г. Г. Арабидзе // Кардиология. – 1999. – N 6. – С. 49-53.
49. Остановка кровотечения. Острая кровопотеря. Переливание крови и ее компонентов: учеб. пособие / Е. А. Столяров [и др.]. – Самара : Содружество плюс; СамГМУ, 2005. – 324 с.
50. Павличенко, М. В. Результаты гистотипирования пары мать – крупный новорожденный по системе HLA // Уральский медицинский журнал. – 2010. – N 5. – С. 118-122.
51. Переливание крови и кровезаменителей в хирургии и педиатрии : учеб. пособие. – М. : Дашков и К°, 2007. – 128 с.
52. Прогностическое значение системы гистосовместимости I класса при хронической HBV-инфекции / С. А. Потекаева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, N 2. – С. 5-8.
53. Рагимов, А. А. Трансфузиология в реаниматологии / А. А. Рагимов, А. А. Еременко, Ю. В. Никифоров. – М., 2005. – 784 с.
54. Рагимов, А. А. Трансфузионная иммунология / А. А. Рагимов, Н. Г. Дашкова. – М. : МИА, 2004. – 280 с.
55. Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Под ред. Б. В. Петровского. – М. : Медицина, 1979. – 464 с.
56. Руководство по приготовлению, использованию и гарантии качества компонентов крови. – 8-е изд. – Совет Европы, 2002. – 263 с.

57. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови / Гематологический НИЦ РАМН (с разрешения Совета Европы). – Б. и., 1995. – С. 54-121.
58. Румянцев, А. Г. Клиническая трансфузиология / А. Г. Румянцев, В. А. Аграненко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 1997. – 575 с.
59. Рябов, Г. А. Критические состояния в хирургии. – М. : Медицина, 1979. – 320 с.
60. Сахаров, Р. С. Применение протеолитических ферментов в иммунологии и судебной медицине : дис. ... докт. мед. наук. – М., 1988.
61. Сегодня и завтра инампликационного тестирования доноров крови на патогены. – Новосибирск, 2005. – 3 с.
62. Седов, А. П. Переливание крови и кровезаменителей в хирургии и педиатрии / А. П. Седов, Н. М. Судакова. – М. : Дашков и К, 2007. – 128 с.
63. Справочник по переливанию крови и кровезаменителей / Под ред. О. К. Гаврилова. – М. : Медицина, 1982. – 304 с.
64. Стволовые клеточные клетки с введенным чужеродным геном – пролиферативная активность и пролиферативный потенциал в отдаленные сроки после трансплантации облученным мышам / И. Л. Чертков, Н. И. Дризе, О. И. Ган, Н. И. Оловникова, Е. В. Белкина, Т. Л. Николаева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т. 117, N 6. – С. 648-650.
65. Томилин, В. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств / В. Томилин, Л. О. Барсегянц, А. С. Гладких. – М., 1989. – 304 с.
66. Точенов, А. В. Справочник пособие по клинической трансфузиологии / А. В. Точенов, Г. И. Козинец. – М. : Триада-Х, 1998. – 44 с.
67. Туманов, А. К. Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. – М. : Медицина, 1975. – 232 с.

68. Фармакоэкономическая оценка применения перфторана в клинической практике / С. Ф. Багненко [и др.] // Вестник службы крови России. – 2005. – N 2. – С. 46-51.
69. Филатов, А. Н. Опасность и осложнения при переливании крови и кровезаменителей : рук-во по переливанию крови и кровезаменителей. – Л. : Медицина, 1973. – С. 453-498.
70. Шабалин, В. Н. Изоиммунные посттрансфузионные реакции негемолитического типа / В. Н. Шабалин, Л. Д. Серова, Т. А. Бушмарина // Методика и техника переливания крови. – Л., 1975. – С. 92-94.
71. Этапы развития интраоперационной реинфузии / Н. М. Шишов [и др.] // Вестник службы крови в России. – 2008. – N 3. – С. 19-22.
72. Ярилин, А. А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. -1998. – N 2.1. – С. 38-48.
73. A Comparison of Climate Feedbacks in General Circulation Models. *Climate Dynamics* / Colman, R.A. – 2003 : 865-873.
74. Analysis of STR loci expression after allogeneic cord blood hematopoietic stem cell transplantation / X. Ye [et al.]. – 2008. – Vol. 16 (4). – P. 843-846.
75. Anderson, K. C. Current concept : Transfusion associated graft-versus-host disease / K. C. Anderson, H. J. Weinstein // *N. Ehgl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, N 5. – P. 315-321.
76. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens / T. Boren [et al.] // *Science.* – 1993. – Vol. 262. – P. 1892-1895.
77. Bernard-Souliers syndrome / J. A. Lopez [et al.] // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 4397-4418.
78. Brown, K. E. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus / K. E. Brown, S. M. Anderson , N. S. Young // *Science.* – 1993. – Vol. 262. – P. 114-117.

79. Brubaker, D. The in vitro evaluation of twofilters for white cell-poor platelet concentrates / D. Brubaker, C. Romnie // *Transfusion*. – 1988. – N 18. – P. 383.
80. Calculated PRA: Initial Results Show Benefits for Sensitized Patients and a Reduction in Positive Crossmatches / J. M. Cecka [et al.] // *Am. j. transplant.* – 2011. – Vol. 11 (4). – P. 719-724.
81. Cancer Statistics / Jemal A. [et al.] // *J Clin.* – 2003. – Vol. 53. – P.5-26.
82. Carter, C. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycles of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and *Toxoplasma gondii* // *Schizophr. bull.* – 2009. – Vol. 35 (6). – P. 1163-1182.
83. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells / W. Liu [et al.] // *J ExpMed.* – 2006. – Vol. 203. – P. 1701-1711.
84. Clausen, H. ABH and related histo-blood group antigens; immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution / H. Clausen, S. Hakomori // *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. -1989. – Vol. 56 (1). – P. 1-20.
85. Cloning and functional expression of a urea transporter from human bone marrow cells / B. Olives [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – N 269 (50). – P. 31649–31652.
86. Daniels, G. L. Naming blood groups and the genes that control them // *ISBT Science Series*. – 2009. – Vol. 4. – P.118-120.
87. Daniels, G. L. Naming blood groups and the genes that control them // *ISBT Science Series*. – 2009. – Vol. 4. – P. 118-120.
88. David Bessman, J. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume // *American Journal of Hematology*. – 1984. – Vol. 16. – P. 161–170.
89. Detection of microbial surface antigens that bind Lewis (a) antigen. / S. D. Essery [et al] // *FEMS Immunol Med Micro-*

- biol. – 1994. – Jun, vol. 9 (1). – P. 15-20.
90. Diverse roles of integrins and their ligands in angiogenesis / R. O. Hynes [et al.] // Cold Spring Harbor Symp.Quant. – 2002. – Biol. 67. – P. 143-153.
 91. Does a positive lymphocyte cross-match contraindicate living-donor liver transplantation / T. Hori [et al.] // Surgery. – 2010. – Vol. 147 (6). – P. 840-844.
 92. Duquesnoy, R. J. Clinical usefulness of HLA Matchmaker in HLA epitope matching for organ transplantation // Curr. opin. immunol. – 2008. – Vol. 20 (5). – P. 594-601.
 93. Duquesnoy, R. J. Correlations between Terasaki's HLA class I epitopes and HLA Matchmaker-defined eplets on HLA-A, -B and -C antigens / R. J. Duquesnoy, M. Maarri // Tissue antigens. – 2009. – Vol. 74 (2). – P. 117-133.
 94. Effects of a microtubule stabilizing agent on the response of platelets to vincristine / J. G. White , G. H. Rao // Blood. – 1982.- Aug; N 60 (2). – P. 474–483.
 95. Expression of CD41 marks the initiation of definitive hematopoiesis in the mouse embryo / H. K. Mikkola [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 508-516.
 96. Fatal hemolytic disease of a newborn due to anti-D in an Rh-positive Du variant mother / P. A. Lacey [et al.] // Transfusion. – 1983. – Vol. 23. – P. 91-94.
 97. Fatal hemolytic disease of a newborn due to anti-D in an Rh-positive Du variant mother / P. A. Lacey [et al.] // Transfusion. – 1983. – Vol. 23. – P. 91-94.
 98. Harrison, P. «Message in the platelet»-more than just vestigial mRNA. / P. Harrison , A. H. Goodall // US National Library of Medicine National Institutes of Health. – 2008. – Sep; N 19 (6). – P. 395-404.
 99. HBcAg-specific CD4+CD25+ regulatory T cells modulate immune tolerance and acute exacerbation on the natural history of chronic hepatitis B virus infection / I. C. Feng [et al.] // J BiomedSci. – 2007. – Vol. 14. – P. 43-57.

100. HLA antigens in inflammatory bowel disease / N. Hiwatashi [et al.] // *Totoku J. Exp. Med.* – 1980. – Vol. 131. – P. 381-385.
101. HLA polymorphisms as incidence factor in the progression to end-stage renal disease in Brazilian patients awaiting kidney transplant / J.C. Crispim [et al.] // *Transplant proc.* – 2008. – Vol. 40 (5). – P. 1333-1336.
102. HLA typing of patients with 21-hydroxylase deficiency in Iranian children with congenital adrenal hyperplasia / M.T. HaghiAshtiani [et al.] // *Biochem genet.* – 2008. – Vol. 46 (11-12). – P. 712-719.
103. HLA-B27 heavy chains distinguished by a micropolymorphism exhibit differential flexibility / H. Fabian [et al.] // *Arthritis rheum.* – 2010. – Vol. 62 (4). – P. 978-987.
104. HLA-B27 is a potential risk factor for posttransplantation diabetes mellitus in autosomal dominant polycystic kidney disease patients / M. Pietrzak-Nowacka [et al.] // *Transplant proc.* – 2010. – Vol. 42 (9). – P. 3465-3470.
105. HLA-DR4, DR13(6) and the ancestral haplotype A1B8DR3 are associated with ANCA-associated vasculitis and Wegener's granulomatosis / P. M. Stassen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48 (6). – P. 622-625.
106. HLA-DRB1 as a risk factor in children with autoimmune hepatitis and its relation to hepatitis A infection/ A.A. Elfaramawy [et al.] // *Ital. j. pediatr.* – 2010. – Vol. 36. – P. 73.
107. Hoak, J. C. Ueber Agglutination serscheinun gennormalen menschlichen Blutes / J. C. Hoak, K. Landsteiner // *Wiener klin. Wschrift.* – 1901. – Jg. XIV, N 46. – S. 1132-1134.
108. Hoak, J. C. Platelet transfusion / J. C. Hoak, J. A. Koepeke // *Clin. Hematol.* – 1976. – N 5. – P. 69-79.
109. How much residual plasma may cause TRALI / N. Win [et al.] // *Transfus. med.* – 2008. – Vol. 18 (5). – P. 276-280.
110. Huang, C. H. Molecular insights into the Rh protein family and associated antigens // *US National Library of Medicine National Institutes of Health.* – 1997. – Mar; N 4 (2). – P. 94-103.

111. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers / S. Chia [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5697-6704.
112. Human leukocyte antigen class I epitopes: update to 103 total epitopes, including the C locus/ N. R. El-Awar [et al.] // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 84(4). – P. 532-540.
113. Human leukocyte antigen class I epitopes: update to 103 total epitopes, including the C locus / N. R. El-Awar [et al.] // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 84 (4). – P. 532-540.
114. Immunogenetic criteria for prediction of mixed hepatitis A + B / A. L. Bondarenko [et al.] // *Klin. lab. diagn.* – 2009. – Vol. (4). – P. 30-32.
115. Jewell, D Do HLA antigens predict the occurrence of extra intestinal manifestations of IBD // *Inflamm. bowel dis.* – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 28.
116. Jin, Y. Molecular genetic analysis of interleukin-1 promoter and receptor antagonist tandem repeat polymorphisms among HLA-identical renal transplant recipient and donor pairs / Y. Jin, P. Ruiz // *Transplant proc.* – 2008. – Vol. 40(5). – P. 1329-1332.
117. Jin. Y. Molecular genetic analysis of interleukin-1 promoter and receptor antagonist tandem repeat polymorphisms among HLA-identical renal transplant recipient and donor pairs / Y. Jin, P. Ruiz // *Transplant proc.* – 2008. – Vol. 40(5). – P. 1329-1332.
118. Kay, M. M. Generation of senescent cell antigen on old cells initiates IgG binding to a neoantigen // *US National Library of Medicine National Institutes of Health.* – 1993. – Mar; N 39(2). – P. 131-153.
119. Kuijpers, G. A. Pollard HB Immunolocalization of synexin (annexin VII) in adrenal chromaffin granules and chromaffin cells: evidence for a dynamic role in the secretory process / G. A. Kuijpers, G. Lee // *US National Library of Medicine*

- National Institutes of Health. – 1992. – Aug; N 269(2). – P. 323-330.
120. Lawlor, D. A. Evolution of class I MHC genes and proteins: From natural selection to thymic selection / D. A. Lawlor, J. Zemmour // *Ann. rev. immunol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 23-65.
 121. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin / A. Levin [et al.] // *US National Library of Medicine National Institutes of Health.* – 1999. – Jul; N 34(1). – P. 125-134.
 122. Lipoic acid stimulates cAMP production via G protein-coupled receptor-dependent and -independent mechanisms / S. Salinthonne [et al.] // *US National Library of Medicine National Institutes of Health.* – 2011. – Jul; Vol. 22(7). – P. 681-690.
 123. Loss of epithelial blood group substance A in oral carcinomas / E. Dabelstein, J. J. Pindborg // *ActaPathMicrobiolScand.* – 1973. – N 81. –P. 435-444.
 124. Metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. The role of immunology in its pathogenesis / I. Davidsohn [et al.] // *Arch Pathol.* – 1973. – Feb; N 95(2). –P. 132-134.
 125. Mohebbi, N. The «antibodyome»: or, how to find antibodies / N. Mohebbi, C.A. Wagner // *J. nephrol.* – 2009. – Vol. 22 (4). – P. 439-441.
 126. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system / F. Yamamoto [et al.] // *Nature.* -1990. – May 17, Vol. 345 (6272). – P. 229-233.
 127. Platelet formation in the consequence of caspase activation within megakaryocytes / S. De Botten [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 100. – P. 1310—1317.
 128. Platelet transfusion refractoriness in highly immunized beta thalassemia children undergoing stem cell transplantation / S. Markt [et al.] // *Pediatr. transplant.* – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 393-401.

129. Prokop, O. A new source of antibody-like substances having anti-blood group specificity. A discussion on the specificity of Helix agglutinins / O. Prokop, G. Uhlenbruck, W. Köhler // *W.Vox Sang.* – 1968. – Vol. 14 (5). – P.321–333.
130. Protection against rheumatoid arthritis by HLA: nature and nurture / A. L. Feitsma [et al.] // *Ann rheum dis.* – 2008. – Vol. 67, N 3. – P. 61-63.
131. Protection against rheumatoid arthritis by HLA: nature and nurture / A. L. Feitsma [et al.] // *Ann rheum dis.* – 2008. – Vol. 67, N 3. – P. 61-63.
132. Razumova, I. U. Diagnosis and treatment of HLA-B27-associated uveitis / I. U. Razumova, O. K. Vorob'eva, A. A. Godzenko // *Vestnoftalmol.* – 2009. – Vol. 125(3). – P. 15-18.
133. Rojas, Alexander F. Alvarado Three new species in *Asplenium* (*Aspleniaceae*) from the Neotropics // *Métodos en Ecología y Sistemática (MES)*. – 2008. – Vol. 3 (1), N 29. – P. 35.
134. Role of major histocompatibility complex and ethnicity in acute renal graft rejection / A. Torres-Machorro [et al.] // *Transplant proc.* – 2010. – Vol. 42(6). – P. 2372-2375.
135. Savage, B. Functional self-association of von Willebrand factor during platelet adhesion under Flow / B. Savage, J. J. Sixma, Z. M. Ruggeri // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 425-430.
136. Signaling through GP Ib-IX-V activates alphaIIb-beta3 independently of other receptors / Kasiret-Friede [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – P. 3403-3411.
137. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2 / P. J. Bjorkman [et al.] // *Nature.* – 1987. – Vol. 329. – P. 506-512.
138. The cell biology of antigen processing and presentation / F. M. Brodsky, L. E. / *Ann. rev. immunol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 707-744.
139. The effect of peak and current serum panel-reactive anti-

- body on graft survival / N. Premasathian [et al.] // *Transplant proc.* – 2008. – Vol. 40 (7). – P. 2200-2201.
140. The emerging issue of MICA antibodies: antibodies to MICA and other antigens of endothelial cells / P. Stastny [et al.] // *Contrib. nephrol.* – 2009. – Vol. 162. – P. 99-106.
 141. The inhibitory action of MEL on the contractile response to 5-hydroxytryptamine in various isolated vascular smooth muscles / N. Satake [et al.] // *Gen. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 17. – P. 553-558.
 142. The Rh blood group system: a review / N. D. Avent, M. E. Reid // *Blood.* – 2000. – N 95 (2). – P. 375-387.
 143. Thompson, J. S. Granulocyte antigens / J. S. Thompson, D. C. Severson // *A seminar on antigens in blood cells and body fluids American Association of blood banks.* – Washington, 1980. – P. 151-187.
 144. Topographic map of the LHA-A2 CREG epitopes using human alloantibody probes / A. A. Fuller [et al.] // *Hum Immunol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 284-305.
 145. Valeri, C. R. An approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products / C. R. Valeri, G. Ragno // *Transfus. apher. sci.* – 2010. – Vol. 42 (3). – P. 223-233.
 146. Wren, M. R. Evidence that Wra and Wrb are antithetical / M. R. Wren, P. D. Issitt // *Transfusion.* – 1988. – Mar-Apr; N 28 (2). – P. 113-118.
 147. Climent, V. Pharmacologic therapy in growth hormone disorders and the heart / V. Climent, F. Marin, A. Pico // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. — P. 1399-1407.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

АВО система 10, 13, 56, 62, 67
- определение 81, 83, 85, 93, 95
-- гелевая технология 93, 95
--- преимущества 96
-- контрольное 82, 129, 130, 143
-- первичное 81, 124, 129, 139
--перекрестный способ 81, 85, 88
-- подтверждающее 81, 124, 129, 139
-- ошибки 91
--- второго рода 92
--- первого рода 91
--цоликлоны 81, 83, 84
Агглютиногены 12
- иммуногенность 12
- специфичность 12
Агглютинины 54
- агглютинабельность 54
- анти-А 62
- анти-В 62
- естественные 55
- иммунные 55
- неполные 56, 57
-- агглютинирующие 58, 59
-- блокирующие 58, 61
-- скрытые 58, 60
- полные 56, 57
- тепловые 56
- холодовые 55
Агемфил А 204, 205
Агемфил В 207
Аллоиммунизация 193
Альбумин 200
Аминес 223, 245
Аминоплазмаль 223, 245

Аминостерил КЕ 223, 245
Аминофузин 223, 244
Антигены
- А 62
- В 62
- лейкоцитов 10, 38
- О 62
- Р 17
- тромбоцитов 10, 23, 25
- фенотипирование 81, 95, 139
- эритроцитов 11
-- минорные 77
Антитела
- аллоантитела 56
- антиэритроцитарные 81,83, 90, 139
- аутоантитела 56
- преципитины 54
- цитолизины 54
Аубергер 10
Аутогемотрансфузия 278
Аутодонорство 295
Ацесоль 259
Ацидоз 185

Б

Болезнь гемолитическая новорожденных 119
Биопур 269

В

Вамин 223, 244
Венолипид 223, 244
Венофундин 223, 236
Волекам 223, 236, 237
Волювен 223, 236

Г

- Габриглобин 217
- Геленпол 224, 270, 271
- Гелофузин 223, 234
- Гемизол 269
- Гемоглобина растворы 224, 265, 269
- Гемодез-Н 223, 240
- Гемодилюция 278, 282
 - гиперводемическая 283
 - интраоперационная 278
 - нормоводемическая 283
 - предоперационная 282
 - управляемая 278, 282
- Гемолиз 159, 175, 190
 - острый 159, 175
 - иммунный 159
 - неиммунный 175
 - отсроченный 190
- Гемопур 224, 269
- Гемосан 240
- Гемосидероз органов 193
- Гемостаз нарушения 184
- Гемохес 223, 236
- Гемоэксфузия 280
 - многократная 280
 - однократная 280
- Гепатаин 244
- Гепатит вирусный 195
- Гербих 14, 19
- Гидрокарбонат натрия 261
- Гиперкалиемия 186
- Гипотермия 186
- Глюкозы растворы 223, 248, 251
 - гипертонический 249
 - изотонический 249
- Глюконеодез 223, 241
- Группы крови 9, 13
 - бомбейский тип 66
 - дефективные 66
 - коллекции 13, 14

- серии 13, 14
- системы 13, 14
- Губка гемостатическая 210
 - желатиновая рассасывающаяся 211
 - коллагеновая 210

Д

- Даффи 10, 14
- Декстран 222
- Диего 10, 14, 20
- Дисоль 258
- Домброк 10, 14
- Донация крови 278, 292
 - аутологичная 278
- Донор 64, 65, 75, 76, 291
 - кадровый 295
 - контрактный 295
 - почетный 308
 - меры социальной поддержки 307
 - права 307
 - резервный 295
 - резус-отрицательный 75
 - резус-положительный 75
 - родственный 295
 - универсальный 64
 - опасный 65
- Донорство 291
 - история 291
 - клеток крови 295
 - крови 295
 - организация 294
 - отвод 297
 - плазмы 295
 - подготовка 306
 - принципы 295
 - противопоказания 298

Ж

- Желатиноль 223, 233

З

Заболевания гемотрансмиссивные
инфекционные 194

И

Изогемагглютинация 9

Иммунизация, пути 55 Иммуно-
глобулины 213

- антистафилококковый 214

- антирезус 215

- внутривенные 217

- гетерологичный 213

- гомологичный 213

- противостолбнячный 217

Интоксикация цитратная 183

Интрадекс 222

Интралипид 223, 248

Инфезол 244

Инфузолипол 223, 246

Инфукол-НЕС 223, 236, 238

Ионостерил 223, 257

К

Кардиотокография 120

Келл 10, 13, 14, 78

Кидд 10, 14, 21

Клетки гемопоэтические стволовые
114

КлинОлеик 251

Колтон 10, 14, 20

Кордоцентез 120

Крапивница 169

Красгемодез 240

Криопреципитат 199, 203

Кровезаменители 220, 221

- антигипоксанты инфузионные
223, 263

- гемодинамические 222, 224

-- гидроксизилкрахмала произво-
дные 223, 235

-- декстрана производные 222, 225

-- желатина производные 223, 233

-- полиэтиленгликоля произво-
дные 223, 238

- дезинтоксикационные 223, 240

- классификация 222

- комплексного действия 224, 272

- осложнения 274

- парентеральное питание 223, 242,

-- аминокислот, жиров, углеводов
смеси 223, 250

-- аминокислот смеси 223, 243

--углеводы 223, 248

-- эмульсии жировые 223, 245

- полифункциональные 221

- регуляторы водно-солевого и
кислотно-основного состояния
223, 255

-- корректоры электролитного и
кислотно-основного состояния 223

-- кристаллоидные 255

-- осмодиуретики 223, 262

-- солевые растворы 223

-- электролитные растворы 255

- с функцией переноса кислорода
224, 265

Компоненты крови 98

- для иммунозаместительной
терапии 112

-- концентрат лейкоцитный 112

---показания 113

-корректор плазменно-коагуляци-
онного гемостаза 106

-- плазма свежезамороженная 106

--- вирусинактивированная 108

--- карантинизированная 106

--- обедненная лейкоцитами 108

--- показания 107

-корректор сосудисто-тромбоци-
тарного гемостаза 109

- концентрат тромбоцитный 109
- показания 110
- переносчики газов крови 100
- алгоритм действий врача 129
- анамнез 132
- акушерский 132
- гемотрансфузионный 132
- иммунологический подбор 134
- индивидуальный подбор донора 124, 132, 134, 138
- специальный подбор крови 134
- посттрансфузионный период 153
- протокол гемотрансфузии 155
- совместимость индивидуальная
- ABO система 144
- Rh –Hr система 147
- проба желатиновая 148
- проба непрямая Кумбса 58, 137, 148
- проба полиглокиновая 147
- трансфузионная среда, пригодность 141
- показания 104
- у детей 123
- правила переливание 116
- внутриутробное 119
- в педиатрии 119
- детям до 4 месяцев 120
- предтрансфузионные тесты 127, 139
- новорожденным 120
- детям старше 4 месяцев 123, 124
- осложнения 274
- противопоказания 131
- Красгемодез 240
- Кровь
- аутологичная 280, 285
- показания 286
- противопоказания 288

- заменное переливание 121
- перегретая 179
- реинфузия 284
- цельная консервированная 99
- Кровесберегающие технологии 276
- Кромер 14, 21

Л

- Лактосол 223, 255, 256
- Ландштейнер-Винер 21
- Легкие, острое трансфузионно-обусловленное повреждение 171
- Липовенос 223, 246
- Липомул 223, 246
- Липофундин 223, 246
- Льюис 10, 13, 14, 16, 17, 18
- Лютеран 10, 14, 21

М

- Макродекс 222
- Малярия 198
- Маннитол 223, 262
- Мафусол 224, 263
- Микросгустки 276
- MNSs 10, 14

Н

- Нарушения метаболические 193
- Недостаточность острая сердечно-сосудистая 170
- Неогемодез 223, 240
- Неорондекс 222, 230
- Нефрамин 223, 245
- Нефростерил 223, 245
- Нутрифлекс 223, 250

О

- Оксиглобин 224, 269
- Октовертин 222

Оликлиномель 223, 251
Осложнения посттрансфузионные
157

П

Перфторан 224, 267, 271
Перфторуглеродов эмульсии 224,
265, 266
Плазмадекс 222
Плазма-Лит 260
- с 5% глюкозой 259
Плазма свежезамороженная 106
- вирусинактивированная 108
- карантинизированная 106
- обедненная лейкоцитами 108
- показания 107
Пленка фибриновая 209, 210
Подгруппы крови 62
Полиамин 223, 244
Полигем 269, 270
Полиглюкин 222, 225
Полиглюсьоль 222, 229
Полидез 223, 242
Полиоксидин 223, 238
Полиоксифумарин 223, 239
Полифер 222, 224, 231, 272
Правило Оттенберга
- обратное 65
- прямое 65
Препараты крови 199
- иммунологического действия 213
- комплексного действия 200
- корректоры свертывающей си-
стемы 203, 209, 210
Преципитины 54
Проба
- Бакстера 152
- биологическая 117, 128, 150, 282
- Кумбса непрямая 58, 95, 137, 148
Протромбиновый комплекс 204

Пурпура посттрансфузионная 192

Р

Раствор
- Рингера 223, 255, 256
- Рингера-Локка 255
- сукцината 224
- физиологический NaCl 223, 255
- фумарата 224
Реакции и осложнения
посттрансфузионные 157
- аллергические 169
- гипертермическая негемолитиче-
ская 167
- иммунные отдаленные 190
- иммунные ранние 159
- классификация 158
- неиммунные отдаленные 193
- неиммунные ранние 175
- трансплантат против хозяина
117, 191
- уведомление 150
Реамберин 224 263
Резус система 10, 13, 18, 69, 70, 71
- Fischer и R. Race номенклатура 69
- определение 89
- Wiener номенклатура 69
Реинфузия 278, 284
Реоглюман 222, 231, 273
Реомакродекс 222, 231
Реополиглюкин 222, 231
Рефортан 223, 236
Рефортан плюс 223, 236
Реципиент 64, 74, 291
- гетерозиготный 135
- гомозиготный 135
- опасный 133
- резус-отрицательный 74
- резус-положительный 74
- универсальный 64

Рондекс 222, 230
Рондекс М 222, 230
Рондеферрин 222, 230

С

Синдром
- массивных трансфузий 181
- приобретенного иммунодефицита 196
Синтамин 251
Соматоген 269
Сорбитол 223, 262
Спонгостан 211
Стабизол ГЭК 6% 223, 235, 236
Стволовые клетки 114
Стерофундин 224, 264
Сцианна 10,14

Т

Тактика гемотрансфузионная 8
Трансплантат против хозяина 117, 191
Трисамин 223, 261
Трисоль 258
Тромбин 209
Тромбоцитный концентрат 109
Тромбоциты, функция
- адгезивно-агрегационная 36
- активации плазменного гемостаза 36
- ангиотрофическая 35
- ретракция кровяного сгустка 37
- сорбционно-транспортная 36
Тромбоэмболия легочной артерии 187
Трометамол композитум 223, 262

Ф

Фенотипирование 139
Фибринная пленка 210

Фриафин 223, 244

Х

НАЕС- стерил 223, 236, 238
Химеризм кровяной 66
- истинный 66
- ложный 66
Хлосоль 223, 258

Ц

Цитолизины 54
Цоликлоны 81

Ш

Шок
- анафилактический 168
- бактериальный 177
- гемолитический 163
- лечение 165

Э

Экстраагглютинины 63
Эмболия воздушная 188
Эмульсан 223, 245
Энзон 269
Эритроцитная взвесь 102
- размороженная и отмытая 103
Эритроцитная масса 100
- обедненная лейкоцитами и тромбоцитами 102
- отмытые эритроциты 102
- показания 103
- с удаленным лейкоцитарным слоем 101
- фенотипированная 100
- фильтрованная 101

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОГЕМАТОЛОГИИ	7
1.1. Общие сведения о группах крови	9
1.2. Антигенные маркеры эритроцитов	11
1.3. Антигенная и функциональная характеристика тромбоцитов	23
1.4. Главный комплекс гистосовместимости. Полиморфизм системы HLA, ассоциированность с различными заболеваниями	38
1.5. Антитела крови человека	54
1.6. Общая характеристика системы ABO	62
1.7. Общая характеристика системы Rh-Hr	69
Общая характеристика системы Kell	78
ГЛАВА 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА	81
2.1. Определение группы крови с помощью цоликлонов	83
2.2. Определение группы крови перекрестным способом	85
2.3. Определение антигенов системы резус	89
2.4. Ошибки при определении групповой принадлежности крови и меры их предупреждения	91
2.5. Определение групповой принадлежности крови с помощью гелевой технологии	93
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ КРОВИ И ПОКАЗАНИЯ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ	98
3.1. Переливание переносчиков газов крови	100
3.2. Переливание корректоров плазменно-коагуляционного гемостаза	106
3.3. Переливание корректоров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза	109
3.4. Переливание компонентов крови для иммунозаместительной терапии	112

3.5. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	114
3.6. Правила переливания компонентов крови	116
3.7. Особенности гемотрансфузионной терапии в педиатрии	119
3.7.1. Внутриутробное переливание крови	119
3.7.2. Гемотрансфузионная терапия в период новорожденности и детям в возрасте до четырех месяцев	120
3.7.3. Показания к трансфузии эритроцитсодержащих компонентов у детей	123
Предтрансфузионные тесты у детей	127
ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ	129
4.1. Противопоказания к переливанию компонентов крови	131
4.2. Гемотрансфузионный и акушерский анамнез (индивидуальный подбор специально выбранного донора)	132
4.3. Иммунологический подбор крови	134
4.4. Предтрансфузионные тесты	139
4.5. Оценка пригодности трансфузионной среды	141
4.6. Определение группы крови	143
4.7. Постановка проб на индивидуальную совместимость по системе АВО	144
4.8. Проведение пробы на индивидуальную совместимость по системе Rh-Hr	147
4.9. Подготовка к проведению трансфузии	149
4.10. Биопроба	150
4.11. Ведение больного в раннем посттрансфузионном периоде	153
4.12. Документация при переливании компонентов крови	154
Протокол гемотрансфузии	155
ГЛАВА 5. ПОСТТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ	157
5.1. Ранние иммунные реакции и осложнения	159
5.1.1. Острый гемолиз	159
5.1.2. Гипертермическая негемолитическая реакция	167
5.1.3. Анафилактический шок	168

5.1.4. Аллергические реакции (крапивница)	169
5.1.5. Острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких	171
5.2. Ранние неиммунные реакции и осложнения	175
5.2.1. Острый гемолиз	175
5.2.2. Бактериальный шок	177
5.2.3. Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (острая волевическая перегрузка)	180
5.2.4. Синдром массивных гемотрансфузий	181
5.2.4.1. Цитратная интоксикация	183
5.2.4.2. Нарушения гемостаза	184
5.2.4.3. Ацидоз	185
5.2.4.4. Гиперкалиемия	186
5.2.4.5. Гипотермия	186
5.2.5. Тромбоэмболия легочной артерии	187
5.2.6. Воздушная эмболия	188
5.3. Отдаленные иммунные реакции и осложнения	190
5.3.1. Отсроченный гемолиз	190
5.3.2. Реакция «трансплантат против хозяина»	191
Посттрансфузионная пурпура (аутоиммунная тромбоцитопения)	192
5.3.4. Аллоиммунизация	193
5.4. Отдаленные неиммунные реакции и осложнения	193
5.4.1. Метаболические нарушения (гемосидероз органов)	193
5.4.2. Инфекционные гемотрансмиссивные заболевания	194
5.4.2.1. Вирусные гепатиты	195
5.4.2.2. Синдром приобретенного иммунодефицита	196
5.4.2.3. Малярия	198
ГЛАВА 6. ПРЕПАРАТЫ КРОВИ, ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	199
6.1. Препараты комплексного действия	200
6.2. Препараты-корректоры свертывающей системы	203
6.2.1. Корректоры свертывающей системы для внутривенного применения	203

6.2.2. Корректоры свертывающей системы для наружного использования	209
6.2.2.1. Корректоры свертывающей системы для наружного использования на основе донорской плазмы	209
6.2.2.2. Корректоры свертывающей системы для наружного использования на основе вспомогательных элементов	210
6.3. Препараты иммунологического действия	213
ГЛАВА 7. КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ, ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	220
7.1. Классификация кровезаменителей	222
7.2. Показания к применению и характеристика отдельных групп кровезаменителей	224
7.2.1. Гемодинамические кровезаменители	224
7.2.1.1. Производные декстрана	225
7.2.1.2. Кровезаменители на основе желатина	233
7.2.1.3. Кровезаменители на основе гидроксипроксиэтилкрахмала	235
7.2.1.4. Кровезаменители на основе полиэтиленгликоля	238
7.2.2. Кровезаменители дезинтоксикационного действия	240
7.2.3. Кровезаменители для парентерального питания	242
7.2.3.1. Смеси аминокислот	243
7.2.3.2. Жировые эмульсии	245
7.2.3.3. Углеводы	248
7.2.3.4. Смеси аминокислот, жиров и углеводов	250
7.2.4. Регуляторы водно-солевого равновесия и кислотно-основного состояния	255
7.2.5. Инфузионные антигипоксанты	263
7.2.6. Кровезаменители с функцией переноса кислорода	265
7.2.6.1. Эмульсии перфторуглеродов	266
7.2.6.2. Растворы модифицированного гемоглобина	269
7.2.7. Кровезаменители комплексного действия	272
7.3. Осложнения, связанные с переливанием кровезаменителей	274
ГЛАВА 8. КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ	276
8.1. Методы заготовки аутологичной крови	280

8.1.1. Предоперационная заготовка аутологичной крови	280
8.1.2. Управляемая гемодилюция	282
8.1.3. Реинфузия крови	284
8.2. Показания и противопоказания к применению аутологичной крови и ее компонентов	285
ГЛАВА 9. ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ. ДОНОРСТВО	291
9.1. Из истории донорства	291
9.2. Организация донорства	294
9.3. Права и меры социальной поддержки, предоставляемые донору	307
СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	310
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	324

Верстка – Г. Н. Морозова
Дизайн обложки – И.В. Неткачев

Издательство ОрГМА
460000, Оренбург, ул. Советская, 6
Тел. (3532) 77-99-25

Подписано к печати 16.06.2014 г.

Сдано в печать 16.06.2014 г.

Формат 60 x 90/16.

Усл. печ. л. 12,16

Заказ № 816

Тираж 500 экз.