

СКОРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1. БАЗОВЫЕ ФУНКЦИИ КРОВИ	15
1.1. Кислородтранспортная функция.....	15
Продукция эритроцитов.....	15
Клеточный состав эритрона.....	16
Кинетика пролиферации и регуляция эритропоэза.....	17
Эритропоэтин.....	18
Соотношение клеток в эритроне взрослого человека.....	20
Фазоспецифичность синтеза гемоглобина.....	20
Эритроциты — уникальная среда гемоглобина.....	20
Мембрана эритроцитов.....	21
Поверхностная архитектура эритроцитов.....	21
Цитоскелет эритроцита.....	21
Двуслойная структура липидов мембраны.....	22
Энергетика брожения и дыхания.....	24
География, космос, биологические ритмы и нормативы красной крови.....	25
Красная кровь человека в условиях невесомости.....	26
1.2. Гемостатическая функция.....	28
Первичный гемостаз.....	31
Морфология тромбоцитов — эффект контроля мегакариоцитопоэза.....	39
Плазменный гемостаз.....	59
2. ЧРЕЗМЕРНАЯ КОМПЕНСАТОРНАЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ	66
2.1. Острая массивная кровопотеря — травматическая коагулопатия.....	66
Фазы реакции организма на кровопотерю.....	66
Гипоксия и кислородная емкость крови.....	68
Метаболический ацидоз.....	68
Гиповолемический шок.....	70
Объем циркулирующей крови.....	70
ДВС-синдром.....	73
Клиренс тромбоцитов и ТПО.....	81

2.2.	Вирус-септическая коагулопатия COVID-19	83
	Лимфопения и нейтрофилия	83
	Потребление тромбоцитов.....	86
	COVID-19: динамика коагулопатии	95
2.3.	Потребление и клиренс тромбоцитов при приобретенной коагулопатии	104
3.	ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ И КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА	109
3.1.	Антиагреганты и антикоагулянты	109
3.2.	Клиническая и производственная трансфузиология	111
	Имена в истории.....	111
	Современный этап развития трансфузиологии	115
	Аргументация выбора трансфузионной среды	116
3.3.	Трансфузионные среды и компоненты крови	117
	Плазмозамещающие растворы	118
	Плазма крови.....	120
	Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови.....	123
	Среды для коррекции тромбоцитарного гемостаза	125
	Расчет трансфузионных сред	127
3.4.	Плазма антиковидная, патогенредуцированная от переболевших COVID-19	129
	Показания	131
	Противопоказания	131
	Критерии использования	131
	Primum non nocere	133
3.5.	Перспективы разработки новых технологий.....	133
	ABO: групповая совместимость крови и плазмы	133
	Конверсия групп крови	134
	Перфторуглероды — дыхательная среда	135
	Микрофлюидный биореактор тромбоцитов человека	138
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
	ЛИТЕРАТУРА	143

2. ЧРЕЗМЕРНАЯ КОМПЕНСАТОРНАЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ

2.1. Острая массивная кровопотеря — травматическая коагулопатия

Основные клинические признаки острой массивной кровопотери включают в себя: бледность склер, симптом “пустых сосудов”, одышку при минимальной физической нагрузке, тахикардию и снижение артериального давления [28]. Исходя из определения, данного В.М. Городецким и А.И. Воробьевым в 1999 г.¹: “Острую кровопотерю следует считать массивной, если в течение 1–2 часов ориентировочно оцененная потеря крови составила не менее 30 % ее первоначального объема и при этом регистрируются стойкое снижение артериального и пульсового давления (разность между систолическим и диастолическим давлением (40–50 мм рт. ст. у практически здорового человека)” (рис. 19). По классификации П.Г. Брюсова (1998) тяжесть гиповолемического шока при кровопотере определяется ее видом, быстротой развития, объемом потерянной крови, степенью гиповолемии (цит. по [14]).

Фазы реакции организма на кровопотерю (рис. 20) [199]

- ▶ **Фаза 1.** Через 1 ч. от начала кровотечения и в течение 36–40 ч. интерстициальная жидкость (до 1 л) перемещается в капилляры. Создается дефицит жидкости в интерстициальном секторе.
- ▶ **Фаза 2.** Задержка натрия почками (80 % электролита — в интерстициальном пространстве) восполняет потерю этого объема жидкости.
- ▶ **Фаза 3.** Через нескольких часов с момента начала кровотечения костный мозг начинает производство эритроцитов (весь процесс занимает около 50 ч.).

¹ Городецкий В. М., Воробьев А. И. Острая кровопотеря и современная трансфузионная тактика. Протокол ведения больных с острой кровопотерей обсуждался на конференции “Острая кровопотеря и современная трансфузионная тактика” в Москве, Центральный Дом Ученых РАН, 25 мая 1999 г.

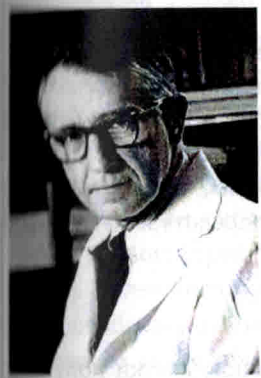


Андрей Иванович Воробьев
(1928–2020)

Рис. 19. Клинические признаки острой массивной кровопотери [28] (объяснения в тексте).

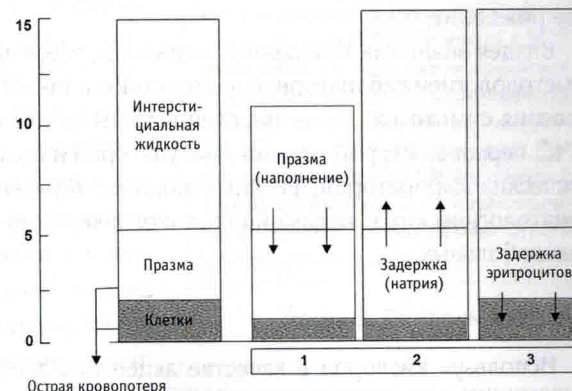
Острую кровопотерю следует считать массивной¹, если в течение 1-2 часов ориентировочно оцененная потеря крови составила не менее 30% её первоначального объёма и при этом регистрируется стойкое снижение артериального и пульсового давления
(разность между систолическим и диастолическим)*.

* 40 – 50 мм. рт. ст. у здорового человека.



Фрэнсис Дэниелс Мур
(1913–2001)

Рис. 20. Реакции организма на кровопотерю [200]. Фазы реакции организма на кровопотерю изображены в виде пронумерованных столбиков (объяснения в тексте).



погибнуть человек от острой потери именно кислородоносителя, а не объема крови в целом, доказательного ответа нет, равно как нет ответа и на вопрос о предельно низком содержании кислородоносителя, которое является угрозой жизни человека, но при условии, что больной находится в состоянии покоя и обеспечен доставкой кислорода” [А.И.Воробьев, лекция]. Более того, исследованиями В.М. Угрюмова (1974) показано, что особенности микроциркуляции в головном мозге при травме, — автономная регуляция артериального давления и скорости кровотока, в первую очередь — позволяют мозговой ткани экстрагировать из крови минимальные остатки кислорода и таким образом сохранять жизнедеятельность [50].

Гипоксия и кислородная емкость крови

Катастрофическое падение ОЦК приводит к длительному снижению эффективности кровотока и кислородной емкости крови. Кислородная емкость крови — максимальное количество кислорода, обратимо связанное кровью, выражается в объемных процентах и зависит от концентрации кислорода в крови [36]. Кислородная емкость крови человека в покое равна около 18–20 %, а ее максимальная величина составляет 0,2 л кислорода на 1 л крови. Основным критерием выбора заместительной терапии в случае острой кровопотери является насыщение гемоглобина кислородом. Показанием к гемотрансфузии может стать только снижение сатурации ниже 60 %. Из-за пандемии COVID-19 в 2020 г. актуальность этого показателя пережила второе рождение.

Владея знаниями внутренней медицины, теорией молекулярной биологии и методологией лабораторной диагностики, а также понимая причины возникновения симптомов гипоксии, специалисты (в том числе сотрудники службы МЧС, персонал скорой помощи, амбулаторий и поликлиник, клинико-диагностических лабораторий, реанимационных, хирургических, терапевтических, гематологических и инфекционных отделений) могут предотвращать угрозу жизни больных.

Метаболический ацидоз

Используя кислород в качестве акцептора электронов, клетки получают энергию. Низкое содержание кислорода в крови носит название гипоксемии, сопровождаясь гипоксией и метаболическим ацидозом. Выделяют следующие клинические варианты метаболического ацидоза: гипоксический, застойный, цитотоксический и анемический. При анемическом варианте (например, в случае острой массивной кровопотери) количество циркулирующих эритроцитов уменьшается за счет потери крови.

Гипоксия — основной стимул эритропоэза (рис. 21): меньше кислорода в специфических сенсорных клетках коры почек (область низкого давления кислорода), больше простагландинов в клетках клубочков почек и одновременно свободных нейтральных протеаз и лизосомных гидролаз. Все это стимулирует биосинтез ЭПО, который также регулируется гормонами гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и некоторыми стероидными гормонами. Ген ЭПО расположен в хромосоме 7q.

При анемической гипоксии, например, в случае острой массивной кровопотери (постгеморрагическая анемия), для снабжения органов и тканей кислородом не хватает эритроцитов. При этом оставшиеся в крови эритроциты начинают извлекать кислород, растворенный в крови (т. е. те самые 1 %). Возникает порочный круг, накапливаются оксигемоглобин и 2,3-глицерофосфат, гемоглобин продолжает разрушаться и утрачивает акцепторную способность. Однако потребность в кислороде при сопровождающейся острой кровопотерей травме снижается [28]. Более того, как уже сказано выше, особенности микроциркуляции в головном мозге при травме ставят мозговую ткань в особое положение, позволяющее выжить при минимальном количестве кислорода [50]. Поэтому первостепенное внимание трансфузиологии в целом и клинического трансфузиолога, в частности, ориентирован на гемостатическую активность крови и коагулопатию, нацелено на гиповолемический шок.

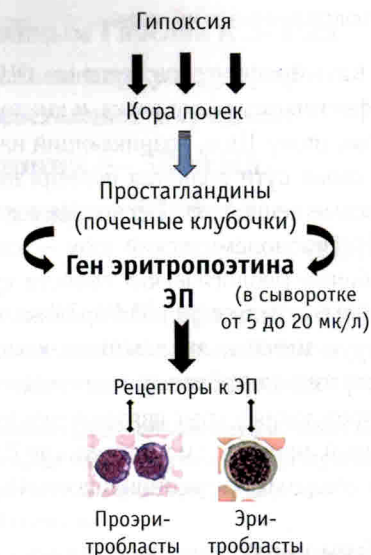


Рис. 21. Факторы контроля эритроцитопоэза [36]

Ключевым событием, запускающим эритропоэз является гипоксия, раздражение коры почек и почечных клубочков, в следствие чего стимулируется синтез простагландинов и эритропоэтина (ЭПО). Рецепторы к ЭПО расположены на поверхности проэритро- и эритробластов. ЭПО, циркулирующий в крови гормон, обеспечивает контроль дифференцировки клеток эритрона. При тяжелой анемии до 10–15 % его образуют макрофаги костного мозга и гепатоциты. Нет сомнений в том, что гормоны ЭПО и ТПО функционально сходны.

Катастрофическое падение ОЦК приводит к длительному снижению эффективности кровотока, и кислородной емкости крови — к гиповолемическому шоку. Шок, возникающий на поздних стадиях массивной кровопотери по своей сути является полиорганной недостаточностью (ПОН), вследствие невозмещенной или несвоевременно возмещенной массивной потери крови [16]. Гиповолемический шок — следствие сочетания падения ОЦК с нарушениями реологических свойств крови и с ее секвестрацией в капиллярных системах. Если основная причина гиповолемического шока — травма [14], острую массивную кровопотерю можно справедливо считать травматической коагулопатией. Экспериментально показано, что шок после травматического повреждения у крыс связан с увеличением генерации тромбина и гиперкоагуляцией, причем гемостатический баланс лучше всего восстанавливает введение свежзамороженной плазмы [84].

Объем циркулирующей крови

По данным исследования Gibson & Evans (1937) средний ОЦК у женщин составляет 3800 мл, а у мужчин — 5335 мл, причем без учета депо (легкие, селезенка, мышцы), запасы которых могут увеличить массу крови вплоть до 10 л [127] (рис. 22). Следует напомнить, что около 55–60 % этой биологической жидкости приходится на плазму, остальное же на долю клеток крови, т. е. на эритроциты, которых значительно больше по сравнению с лейкоцитами и тромбоцитами. На этом основании вычисляется гематокрит (Ht, л/л) — клинически важный параметр, отражающий отношение объема крови, занятого клетками, к объему плазмы. Его норма от 0,35 л/л до 0,47 л/л у женщин и от 0,4 л/л до 0,5 л/л у мужчин.

Именно падение ОЦК, сопровождающееся нарушением реологических и гемостатических свойств крови, секвестрацией ее клеточных элементов в капиллярных системах, и приводит к шоку. В первую очередь изменяется гемостатическая активность крови, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Страдает вся система свертывания, что быстро приводит к развитию ДВС-синдрома. Развиваются генерализованные расстройства метаболизма — нарушаются окислительно-восстановительные процессы, появляется метаболический ацидоз, изменяются электролитный состав тканей, онкотическое давление (т.е. коллоидно-осмотическое давление или доля осмотического давления, создаваемая высокомолекулярными компонентами раствора) и т.д. Ишемия органов приводит к полиорганной недостаточности — почечной, печеночной, дыхательной, нарушению функций миокарда, кишечника и т.д. Обостряются или присоединяются инфекции.

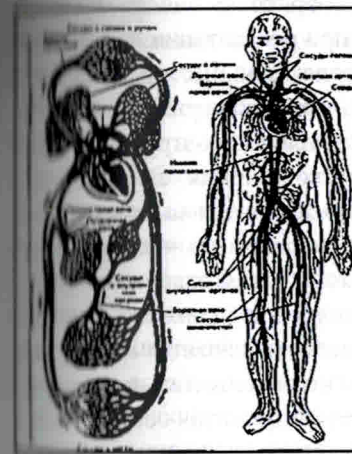


Рис. 22. Объем циркулирующей крови [127]

Количества среднего объема циркулирующей крови на рисунке даны без учета депо (легкие, мышцы, селезенка).

По данным Гибсона и Эванса (1937) объем циркулирующей крови составляет в среднем:

- у женщин — 3800 мл.,
- у мужчин — 5335 мл.

[127]

Около 55–60 %, приходится на долю плазмы, остальное количество — на долю эритроцитов.

Гематокрит (Ht) — объем крови, занятый клетками, колеблется у женщин и мужчин от 0,35 до 0,47 л/л и от 0,4 до 0,5 л/л, соответственно.

Потеря до 15 % ОЦК не требует инфузионной терапии — организм сам компенсирует уменьшение объема крови (см. табл. 1): до 1,5 л за счет лимфы, а остальное, как за счет спазма вен и сосудов микроциркуляторного русла и перехода интерстициальной жидкости в сосудистое русло, так и благодаря волевому мышечному покою, снижению потребности в кислородоносителе и снижению процессов секреции. К этому следует добавить снижение артериального давления и стаз периферического кровотока, формирующие эффективный компенсаторный механизм, способствующий тромбообразованию [А.И. Воробьев, лекции]. Важно понять, что “тяжелые органнe поражения и гибель больных происходят не от потери гемоглобина, а от замедления, остановки — застоя кровотока, т. е. от плохой текучести крови” [А.И. Воробьев, лекции]. Причина, возможно, кроется в гиперкоагуляции крови, которая при острой кровопотере, проходя через гиперкоагуляционную фазу ДВС, быстро сменяется гипокоагуляцией.

Процесс производства эритроцитов костным мозгом длителен: клетки красного ростка кроветворения (эритрона) проходят несколько этапов пролиферации и дифференцировки, обогащаясь гемоглобином на стадии базофильного эритробласта, синтез которого заканчивается в ретикуло-

цитах — клетках помощи, функционально дополняющих циркулирующие эритроциты. Интересно, как сказано выше, для эритрона описан механизм при адаптации к невесомости в космосе или при реадaptации на земле после пребывания в условиях высокогорья, позволяющий быстро избавляться приблизительно от 10–15 % молодых эритроцитов (неоцитов) [59, 233]. Названный “неоцитоллизом”, этот механизм находится под контролем гормонов эритропоэтина (см. рис. 2). Изучение космической анемии, с которой космонавты неизменно возвращаются на землю после длительных экспедиций, позволило описать основные особенности этого феномена — селективного гемолиза циркулирующих молодых эритроцитов. Объем плазмы после входа в микрогравитацию и 24-часового пребывания в ней снижается на 20 %, а масса эритроцитов в течение нескольких дней уменьшается на 10–15 %, хотя производство (по тестам феррокинетики) и продолжительность циркуляции (введение ^{51}Cr за 12–14 суток до полета) эритроцитов остаются неизменными. Аналогичная ситуация возникает при спуске людей с высокогорья до уровня моря, т. е. когда пропадает необходимость в тех объеме крови и массе эритроцитов, что требовались в условиях разреженного воздуха на высоте: в первую неделю после спуска масса уменьшается на 10 %, хотя количество ретикулоцитов снижается только после истечения этого срока, быстро падает концентрация гемоглобина, увеличивается сывороточный ферритин, повышается уровень непрямого билирубина в сыворотке и уровень уробилиногена в кале. Снижение концентрации ЭПО приводит к апоптозу эритроидных предшественников, но в течение недели не влияет на выход в кровь ретикулоцитов. Предполагается, что этот механизм может быть задействован и в определенных клинических ситуациях.

Неоцитоллиз — физиологический процесс, за счет гемолиза молодых клеток позволяющий быстро и селективно уменьшить массу эритроцитов. Без этого механизма адаптация была крайне медленной. При этом сохраняется зависимость от факторов роста, в частности ЭПО, которые могут действовать как на производство, так и на выживаемость клеток. А сам механизм контроля через молекулы поверхностной адгезии и промежуточные сигналы эндотелия, включающий взаимодействие неоцитов и ретикулоэндотелиальных клеток, фагоцитов, особенно в селезенке, дублируется апоптозом ядродержащих элементов. Подтверждение неоцитоллиза может иметь серьезное значение при процессах, протекающих с изменениями концентрации ЭПО или ТПО. Известно, что гипоксия при острой массивной кровопотере стимулирует выработку ЭПО юкстагломерулярным аппаратом почек, что, в свою очередь, усиливает эритропоэз [27]. Считается, что костномозговая компенсация эритроцитов возникает на 4–5 сутки после кровопотери, а критерием регенераторной спо-

собности костного мозга является увеличение содержания ретикулоцитов в крови (в норме — 5–10 клеток на 1000 эритроцитов). Однако, есть работы, в которых показано, что соотношение различных популяций эритроцитов меняется уже в первые минуты и часы острой кровопотери.

Что касается тромбоцитов при острой массивной кровопотере, то можно предположить, что наряду с их уменьшением в циркуляции из-за потери крови и потребления их в местах повреждения эндотелия сосудов и тканей, есть механизм, который может быстро избавиться от молодых и гиперактивных тромбоцитарных пластинок, “неоклиренс”, одновременно форсируя тромбоцитопоэз и ускоряя их оборот. Этот, пока еще предполагаемый механизм, при острой массивной кровопотере может способствовать быстрому появлению признаков гиперкоагуляции — гипокоагуляции с последующей кровоточивостью. Единственным доказательством такой возможности служат увеличение массы мелких тромбоцитов примерно до 10 % в крови доноров через 80–100 мин. после окончания процедуры тромбоцитафереза [33], а также сходство ЭПО и ТПО. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в проявлениях гиповолемического шока и развития ДВС при острой массивной кровопотере существенную роль, роль пускового механизма играет гиперкоагуляция.

ДВС синдром

При острой массивной кровопотере чрезмерная компенсаторная гиперкоагуляция становится самостоятельным патогенетическим фактором и может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [27]. Выраженная артериальная гипотония, замедление кровотока в микрососудах (стаз) и продолжающееся кровотечение способствуют развитию гиперкоагуляционной фазы ДВС, которая характеризуется образованием множественных микротромбов, прежде всего в капиллярах и венах, а также признаками потребления тромбоцитов и плазменных факторов свертывания [27, 28]. При отсутствии адекватного лечения эта фаза ДВС-синдрома, способствуя развитию полиорганной недостаточности и метаболического ацидоза, быстро сменяется гипокоагуляционной фазой, характеризующейся повышением уровня продуктов деградации фибрина (рис. 23) и диффузной кровоточивостью гематогенно-петехиального типа [14, 27, 28]. Травматическая коагулопатия условно подразделяется на острую (развивающуюся сразу же после травмы), реанимационную или ятрогенную (через 24–48 ч.) и позднюю (через несколько дней после травмы) [191]. К причинам развития травматической коагулопатии относятся следующие [248].

- ▶ Потребление тромбоцитов и факторов свертывания.
- ▶ Усиление фибринолиза.
- ▶ Отрицательные эффекты трансфузий на коагуляцию.

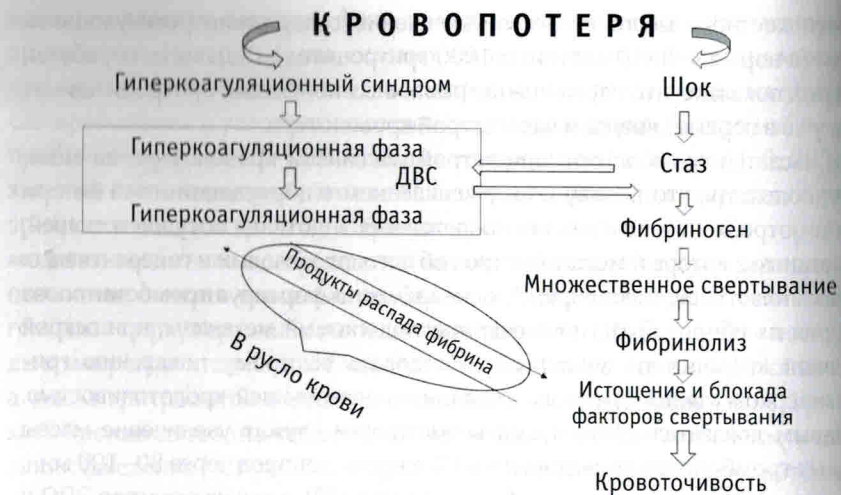


Рис. 23. Патофизиология кровоточивости при острой кровопотере [28]

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание. При отсутствии адекватного лечения гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома, способствуя развитию полиорганной недостаточности и метаболического ацидоза, быстро сменяется гипокоагуляционной фазой и диффузной кровоточивостью гематогенно-петехиального типа, т.е. травматической коагулопатией [248].

- ▶ Гипотермия.
- ▶ Гиперкальциемия.

Simmons & Powell (2016) считают, что тяжелая травма может привести к острой коагулопатии путем активации протеина С, разрушения эндотелиального матрикса, потребления фибриногена и дисфункции тромбоцитов [245]. Высокий уровень летальности при острой коагулопатии по мнению этих авторов требует медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии. Очевидно, это в равной степени относится как к травматической, так и к септической коагулопатии.

Острая травматическая коагулопатия характеризуется следующими особенностями гемостаза [120].

- ▶ Кровотечение истощает фибриноген, но одновременно ослабляется и его конкурентное подавление активированным протеином С (аРС).
- ▶ Шок снижает потребление тромбина, повышает включение фермента в комплекс “Тромбин-тромбомодулин”, и, активируя протеин С, увеличивает концентрацию адреналина и экспозицию гепарина

на эндотелиальных клетках — активирует антитромбин.

- ▶ Опосредованному антитромбином и аРС подавлению коагуляции противодействуют тканевой фактор и миоглобин.
- ▶ Сохраняются гемостатические функции тромбоцитов (адгезия, распластывание и агрегация).

Более того, в ответ на потребление тромбоцитов из костного мозга, как и из депо (селезенка) или из экстрамедуллярной ткани (легкие), в кровь, по всей вероятности, быстро выходят гемостатически суперактивные юные тромбоциты. Аналогично тому, как это происходит при отборе тромбоцитов в процессе тромбоцитозфереза у доноров [33].

Дефекты плазменного гемостаза и компонентов системы фибринолиза, как правило, оценивают на практике с помощью параметров не одного, а целого набора тестов, включая коагулограмму (см. табл. 10), тромбоэластограмму и тромбоэластометрию плазмы (см. рис. 14–18). В рутинной практике, включая ранний и повторный мониторинг системы коагуляции, в западноевропейских странах рекомендованы следующие тесты.

- ▶ Протромбиновое время (ПВ).
- ▶ Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).
- ▶ Количество тромбоцитов.
- ▶ Уровень фибриногена.

В соответствии с европейскими рекомендациями полный и быстрый мониторинг свертывания крови и фибринолиза с использованием таких параметров как ПВ, АЧТВ, число тромбоцитов и фибриноген при посттравматической массивной кровопотере может способствовать более эффективной ее терапии по сравнению с обычным лабораторным тестированием. Причем наиболее важным у тяжелых взрослых больных, например, послеродовое кровотечение (рис. 24) считается истощение, тромбоцитов, фибриногена и гипокоагуляция (рис. 25), тогда как у детей (тяжелая травма), старше 18 лет (рис. 26) тяжелая тромбоцитопения развивается реже, но, как и у взрослых, коагулопатия характеризуется увеличенной скоростью образования, удлинением кинетики и максимальной упругостью сгустка (рис. 27). Отражая лишь 4 % продукции тромбина, ПВ и АЧТВ в ранней фазе кровопотери могут не отличаться от референтных значений, несмотря на детекцию потенциала активации коагуляции и тромбообразования в тромбоэластограмме [248, 160, 132]. Следует отметить преимущества вискозиметрии посттравматической коагулопатии для выявления этих особенностей коагуляции. Тромбоэластограмма (ТЭГ) выявляет гиперкоагуляцию, угнетение фибринолиза и формирование плотного сгустка — коагуляционный вариант ДВС-синдрома [48], причем не только в случае травматической (острая кровопотеря), но и в случае вирус-септиче-

3. ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ И КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА

3.1. Антиагреганты и антикоагулянты

В арсенале современной медицины имеется множество антиагрегантов и антикоагулянтов, открытие и производство которых дало начало таким направлениям медицины, как кардиохирургия, искусственная почка и ангиопластика, а повседневное применение помогает предотвратить тромбозы и тромбоэмболию.

Сегодня можно выделить две основные группы препаратов — антиагреганты (антитромбоцитарные) и антикоагулянты. Первая группа включает в себя: аспирин, клопидогрель, тикагрелол, прасугрел и силостазол. Вторая подразделяется на прямые антикоагулянты (производные гепарина и гирудина) и непрямые (варфарин — антагонист витамина К) [263]. Прямые антикоагулянты (действуют на факторы образования тромба) состоят из нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), гирудина и новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), являющимися наиболее эффективными и безопасными и разделяемыми на ингибиторы прямого тромбина (дабигатран торговое название прадакса), ингибиторы активированного фактора X (ривароксабан или ксарелто, апиксабан или эликвист и эноксабан или ликсиан).

Коррекция гиперкоагуляции практически всегда включает в себя терапию основного заболевания. В частности, в гиперкоагуляционной фазе ДВС, наряду с продолжением лечения основного заболевания, проводят непрерывную (используя инфузомат) внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в адекватных дозах (от 500 до 1000 МЕ/ч), продолжая трансфузии свежемороженой плазмы (СЗП) [28]. АЧТВ при гепаринотерапии должно составлять 45–50 сек. Показанием для повторных трансфузий СЗП служит высокий уровень потребления факторов свертывания при сниженной концентрации тромбоцитов, протромбина, фибриногена, наличии рыхлого нестабильного сгустка в пробирке и рыхлого сгустка по данным ТЭГ. Применяют комбинации терапевтических средств: внутривенное непрерывное (с помощью инфузомата) введение нефракционированного гепарина, низкомолекулярные гепарины, антикоагулянты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, фондапаринукс), сулодексид, антиагреганты (аспирин, клопидогрель, тикагрелор). Ав-

Таблица 15. Антикоагуляционная терапия госпитализированных больных COVID-19 (Протокол Медицинского Центра МГУ)

Вес пациента	D-димер < 5мкг/мл	D-димер ≥ 5мкг/мл
80–120 кг	Эноксапарин — 40 мг 1 раз в день или Надропарин — 0,4 мл 1 раз в день	Эноксапарин — 40 мг 1 раз в день или Надропарин — 0,6 мл 1 раз в день
80–120 кг	Эноксапарин — 80 мг 1 раз в день или Надропарин — 0,6 мл 1 раз в день	Эноксапарин — 120 мг 1 раз в день или Надропарин — 0,8 мл 1 раз в день
> 120 кг	Эноксапарин — 120 мг 1 раз в день или Надропарин — 0,8 мл 1 раз в день	Эноксапарин — 80 мг 1 раз в день или Надропарин — 0,6 мл 1 раз в день

В особых случаях — вес пациента менее 45 кг или более 145 кг — расчет дозы антикоагулянта производить индивидуально.

Примечание. При клинических либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии, использовать лечебные дозы НМГ: эноксапарин — 1 мг/кг 2 раза в день или надропарин — 0,4 мл (при массе < 50 кг), 0,6 мл (при массе 50–70 кг) или 0,8 мл (при массе > 80 кг) 2 раза в день.

торы подчеркивают, что терапия является индивидуализированной, специфичной и требующей периодического коагулологического контроля.

Точный механизм прокоагуляции при COVID-19 плохо изучен, требуется продолжение исследований. Основными критериями антикоагулянтной терапии являются рекомендованные Международным Обществом Тромбозов и Гемостаза (ISTH) критерии ассоциированной с сепсисом коагулопатии (SIC) или уровни D-димера [231]. Как правило используются НФГ или НМГ в течение 7 дней или дольше. У пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести следует продолжить обычную терапию; прямые пероральные антикоагулянты или НМГ можно рассматривать в случае нестабильного МНО или трудностей с мониторингом этого параметра (например, карантин, ограниченный доступ к периферийным лабораториям). В амбулаторных условиях можно обсудить вопрос перевода на прямые оральные антикоагулянты. В случае риска кровотечения антикоагулянты не рекомендуются.

Предварительные данные о антикоагулянтной терапии говорят о лучших результатах у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени с признаками коагулопатии (повышенный уровень D-димера и фибриногена и низкий уровень антитромбина), а также у тех, кому требуется ИВЛ. Антикоагулянтная

терапия в основном низкомолекулярным гепарином, по-видимому, связана с лучшим прогнозом у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Антикоагулянтная терапия всем госпитализированным больным COVID-19 по протоколу Медицинского Центра МГУ представлена в табл. 15. В литературе обсуждается вопрос использования антиагрегантов, препаратов группы тиенопиридинов [56].

Однако не только антиагреганты и антикоагулянты включены в протоколы терапии больных COVID-19. Во многих странах и в Российской Федерации налажено производство антиковидной плазмы. Плазма выздоровевшего человека является вариантом COVID-19 профилактики и лечения COVID-19, причем вариантом, быстро доступным в ситуации большого количества переболевших этой инфекцией [3, 46, 85, 114, 209, 232]. Плазма реконвалесцентов становится компонентом трансфузионной помощи при этой вирусной инфекции.

3.2. Клиническая и производственная трансфузиология

Сегодня трансфузионная коррекция гиперкоагуляции, например при острой массивной кровопотере, стала искусством, в базу знаний которого вошли и ее гемостатические последствия. Особой необходимости переливать тромбоциты нет: уровень тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ обычно является достаточным для гемостаза при условии их нормальной функциональной способности. Вопрос о возмещении этих клеток может возникнуть лишь в гипокоагуляционной фазе ДВС-синдрома при глубокой тромбоцитопении потребления.

Имена в истории

Корни трансфузиологии уходят в глубокую древность: в «Метаморфозах» Овидия (43 год до н. э.) Медея предлагает дочерям Пелея выпустить кровь отца-старца и наполнить ею сосуды юношей [159]. Однако современное ее содержание было бы невозможным, если бы в 1628 г. английский врач и исследователь William Harvey (рис. 34) не посвятил английскому королю свою книгу «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*). Дело в том, что возникшей таким образом закон о кровообращении был обоснован вскрытиями трупов животных и людей, что в те времена было запрещено церковью.

Следующей важной вехой становления трансфузиологии, — научно-практической дисциплины, стал закон о изогемагглютинации (1901), когда австрийскому врачу, химику и инфекционисту Karl Landsteiner удалось разгадать

1. От древних времен к закону о кровообращении (1628).



Гарвей
(1578—1657)

2. Закон о изомагглютинации (1901): три (ABO) группы крови*. Резус-фактор (1940).



Ландштейнер
(1868—1943)



Винер
(1907—1976)

3. Непрямое переливание крови; цитрат натрия как антикоагулянт крови (1914)



Луис Эгот
(1868—1954)



Альберт Хастин
(1882—1967)

4. Современный этап осмысления донорства, — безвозмездное или платное и формирование взглядов как на кровь и ее компоненты, так и на критерии выбора естественных или искусственных сред [271].

Рис. 34. Основные вехи трансфузиологии [159]

причины реакций людей на трансфузии крови. Исследуя агглютинационные свойства эритроцитов и сывороток крови своих сотрудников, он нашел, что разнообразие вариантов реакции (групп крови) обусловлено двумя агглютиногенами А и В эритроцитов и двумя соответствующими агглютинидами α и β сыворотки крови (буквенная номенклатура групп крови предложена Дунгерном и Гиршвельдом, 1910) [11]. Задолго до появления работ Янского и Мосса Ландштейнер не только указал на закономерность групповой дифференцировки крови людей, но и впервые высказал предположение, что трансфузии крови между индивидами одной группы не приводят к разрушению перелитых эритроцитов. Напротив, шок, желтуха, гемоглинурия и другие проявления трансфузионного осложнения наблюдаются только тогда, когда реципиент получил трансфузию крови, принадлежащей другой группе. Именно в этом постулате заключалась гениальная догадка Ландштейнера, принесшая ему в 1930 г. Нобелевскую премию. Позже, работая под руководством Ландштейнера, Александр Соломон Винер — один из наиболее талантливых его учеников — в 1940 г. обнаружил новую систему антигенов Rh-Hr (резус).

К безусловной вехе развития трансфузиологии относится начало не прямых переливаний крови. Первую непрямую трансфузию независимо друг от друга выполнили 27 марта 1914 г. Хьюстин (Бельгия), и в ноябре того же года Аготе (Аргентина). В качестве антикоагулянта был использован цитрат натрия.

В общих словах, главными инновациями в трансфузиологии XX столетия стали следующие.

- ▶ Тестирование совместимости крови.
- ▶ Внедрение антикоагулянтов.
- ▶ Охлаждение донорской крови.
- ▶ Разработка консервантов.
- ▶ Создание банков крови.
- ▶ Использование венозного доступа.
- ▶ Замена стеклянных флаконов пластиковыми контейнерами.

Здесь следует заметить, что практика аутоотрансфузии (реинфузия) опередила не прямое переливание донорской консервированной крови более чем на 100 лет. Ее пионерами как в эксперименте, так и в клинике являются В.В. Сутягин, В.А. Юревич, Н.К. Розенберг, А.Н. Филатов и др. Начальный период развития аутодонорства в России ознаменован работами С.Л. Дошоянца, Г.О. Жвания, Б.В. Петровского.

Считая братство основой общества будущего, директор первого в мире Института переливания крови Александр Александрович Малиновский (Богданов) мечтал объединить человечество в одну семью посредством... переливания крови (рис. 35). В этой его идеи этика сочеталась с физиологией: молодая кровь вылечит больных и поддержит стариков. Сходная с древней технология омоложения дана в утопическом романе А.А. Богданова «Красная звезда» (1907): «Мы устраиваем обмен крови между двумя человеческими существами, из которых каждое может передавать другому массу условий повышения жизни. Это просто одновременное переливание крови от одного человека другому и обратно. Кровь одного человека продолжает жить в организме другого, смешиваясь там с его кровью и внося глубокое обновление во все его ткани. Молодой человек не стареет от крови пожилого: то, что в нем есть слабого, старческого, быстро преодолевается молодым организмом, но в то же время из нее усваивается многое такое, чего не хватало этому орга-



Александр Александрович
Богданов (Малиновский)
(1873—1928)

Рис. 35. А.А. Богданов — организатор и директор первого в мире Института переливания крови, Москва, 1926 г.



Рис. 36. Корифеи отечественной трансфузиологии (историческую справку см. в тексте)

низму». А.А. Богданов в 1926 г. организовал в Москве Институт переливания крови, директором которого и стал. В мае 1928 года он умер, обменявшись кровью со студентом, ранее переболевшим малярией и туберкулезом.

Директор Центрального Института переливания крови МЗ СССР (ЦНИИПК) в период с 1931 по 1961 (рис. 36), академик Андрей Аркадьевич Багдасаров проделал большую работу по созданию в стране республиканских институтов и многочисленных станций, а также отделений переливания крови. Под его руководством были внедрены методы консервирования крови, а в годы Великой Отечественной войны созданы подвижные трансфузиологические бригады.

С именем профессора Анатолия Ефимовича Киселева директора ЦНИИПК с 1961 по 1972 гг., связаны передвижные фронтовые станции переливания крови (СПК) «С колес», которые успешно действовали на фронтах войны, а в мирное время — в заготовке донорской крови. А.Е. Киселев организовал систему криоконсервированной крови и костного мозга, переход на компонентную терапию и замену стеклянной упаковки крови на пластиковую.

Высушивание плазмы вакуумно-тепловым методом по Григорию Яковлевичу Розенбергу началось в 1940 г. Сухая плазма не требовала особых условий хранения и транспортировки. Под руководством Г.Я. Розенберга был разработан метод получения из плазмы и γ -глобулина, и альбумина — разделение белков этанолом при отрицательной температуре.

Проблема долгосрочного хранения клеток крови в замороженном состоянии была любимым детищем профессора Фриды Робертовны Виноград-Финкель. С ее участием были созданы криоконсерванты для хранения лейкоцитов

и тромбоцитов. Изучалась эффективность размороженной эритроцитной массы. В руководимом ее отделе разрабатывались растворы для хранения цельной донорской и трупной крови при положительных температурах.

Виктор Ардитович Аграненко одним из первых в стране пришел к заключению о целесообразности отказа от переливания цельной крови и о переходе к использованию ее компонентов. Большое внимание В.А. Аграненко уделял фракционированию крови на компоненты и их консервированию.

В разработке официального промышленного регламента по фракционированию плазмы в 1970-х годах был занят специалист в области стандартов и технологий производства препаратов крови профессор Валентин Михайлович Русанов.

В 1944 г. в Институте переливания крови создан «Солевой инфузин ЦИПК». Эта жидкость по своим свойствам, изотонии и ионному составу приближалась к нативной крови и с успехом применялась в госпиталях для возмещения кровопотери. Добавление Н.А.Федоровым и П.С.Васильевым к этому инфузину глюкозы и сыворотки крови придало ему не только заместительные, но и выраженные противошоковые свойства. «Серотрансфузин» дал хороший лечебный эффект при интоксикациях и обезвоживании организма. Петр Сергеевич Васильев участвовал в разработке гемодеза, энтеродеза, глюконеодеза и препаратов парентерального белкового питания, гидролизата казеина, полиаминна.

В 1991 г. Государственная Дума РФ приняла Закон о донорстве крови в Российской Федерации, который впервые утвердил права доноров. Проект закона подготовил кандидат медицинских наук Александр Павлович Ржанович.

Современный этап развития трансфузиологии

Это можно назвать этапом осмысления донорства: безвозмездное или платное, и формирования взглядов как на кровь и ее компоненты, так и на критерии выбора естественных или искусственных сред [109]. Параллельно выясняется роль Интернет для обеспечения координации запасов донорской крови и ее производных.

С 60-х годов XX века в России действует Доктрина переливания компонентов, а не цельной крови. Закон о донорстве обеспечивает донорам и реципиентам все гарантии [15]. Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» регламентирует работу Службы крови РФ [13, 39]. Скрининг на гемотрансмиссивные инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), группу крови (ABO) и



Геннадий Иванович
Козинец
(1931—2020)

Рис. 37. Гуманизм и взаимопонимание

Rh-принадлежность, карантинизация и отвод от донорства крови и ее компонентов обязательны. Основопологающей в донорстве и сегодня остается идея о гуманизме и взаимопонимании (рис. 37): «Необходимо помнить о том, что развитие идей донорства будет способствовать укреплению гуманизма и взаимопонимания в нашем обществе» [40].

Аргументация выбора трансфузионной среды

Гиповолемический шок может быть следствием целого ряда заболеваний [16]. При острой массивной кровопотере, в частности, когда вопросы выбора трансфузионной среды, ее объема и сроков использования актуальны, к шоку приводит падение объема циркулирующей крови с нарушением реологических свойств крови и ее секвестрацией в капиллярных системах. В этом случае из-за

тромбоцитопении — раннего признака кровотечения, в первую очередь изменится тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, т. е. активируется гемостатическая активность крови, страдает вся система свертывания крови, что завершается коагулопатией по типу ДВС. Развиваются генерализованные расстройства метаболизма — изменяются электролитный состав тканей, онкотическое давление, нарушаются окислительно-восстановительные процессы, появляется гипоксия. Ишемия органов приводит к органным расстройствам — почечной, печеночной, дыхательной недостаточности, нарушению функций миокарда и кишечника.

Ситуация требует немедленного восполнения объема циркулирующей крови; нарушения коагуляционного гемостаза требуют коррекции компонентами и препаратами плазмы.

Что касается эритроцитов, то их естественное восполнение кроветворением после кровопотери задерживается как минимум на 4–5 дней. Однако в условиях пониженных энергозатрат пострадавшего и с учетом других компенсаторных возможностей его организма при клинических симптомах гипоксии восполнение эритроцитов донорскими аллогенными эритроцитами целесообразно только лишь до уровня, минимально достаточного для доставки и потребления кислорода тканями.

3.3. Трансфузионные среды и компоненты крови

Идеальной трансфузионной среды при терапии острой массивной кровопотери, например, не существует. Ее тип и количество определяются: тяжестью травмы или операции, длительностью кровотечения, объемом кровопотери, сопутствующими заболеваниями, полом и возрастом пациента, обеспеченностью трансфузионными средами, местом проведения терапии.

Что касается свежей цельной крови, то тактика ее переливания сильно отличается: в странах с низкой экономикой ей отдают предпочтение, в развитых странах не первое место выходят компоненты и препараты крови [108].

По А.И. Воробьеву (устные лекции) современная тактика лечения острой массивной кровопотери включает в себя: покой, остановку кровотечения, восполнение объема кровотока, кислород, поддержку артериального давления на минимально приемлемом уровне (90/40 мм рт. столба). Для детей и лиц пожилого возраста устанавливаются индивидуально приемлемые нормы ОЦК, что определяется возрастными особенностями характеристик кровотока.

Согласно Davy & Seals (1994), например, абсолютные значения ОЦК у людей, средний возраст которых равен $66,1 \pm 1,8$ годам ($n = 7$), оказались на 24 % меньше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе молодых людей ($24,7 \pm 1,2$ лет, $n = 7$), причем за счет уменьшения ($p < 0,01$) объема плазмы [98]. Balmain et al. (2018) также отмечают уменьшение объема циркулирующей крови у пожилых людей, что связывают со снижением физической активности [69]. У детей разных возрастных групп (табл. 16) отношение массы крови к массе тела изменяется следующим образом: у новорожденных — 15 %; у грудных детей — 11 % (у взрослых людей оно равно 7 %). У мальчиков относительный объем крови больше. При этом венозное русло (система низкого давления) у детей содержит до 70 % ОЦК, артериальный отдел (система высокого давления) — 20 % ОЦК, а капиллярное русло — только 6 % ОЦК. Нарушение соответствия ОЦК емкости сосудистого русла приводит к снижению скорости кровотока, уменьшению количества крови и кислорода, получаемого клетками. Абсолютная гиповолемия у детей — это уменьшение ОЦК, а относительная — неизменный ОЦК, но расширенное сосудистое русло [2, 44].

Целью трансфузионной терапии в первые часы после острой кровопотери является быстрое восстановление внутрисосудистого объема для обеспечения нормальной перфузии органов [43]. С учетом низких энергозатрат у пострадавшего в момент кровопотери это важнее восстановления числа циркулирующих эритроцитов. Поэтому немедленному введению подлежат плазмозамещающие растворы (солевые и коллоидные растворы) и компоненты плазмы, а среды с переносчиками газов крови могут быть подключены позже.

Таблица 16. Объемы циркулирующей крови, плазмы и глобулярный объем (принимая за единицу эритроциты) у детей разных возрастов [2]

Возраст (годы)	ОЦК	ОЦП	ГО
1–3	67,5–78,5	40,5–46,5	27,0–32,0
4–6	65,3–79,7	44,8–52,5	20,5–27,5
7–9	70,5–88,5	47,5–56,7	23,0–32,0
10–14	66,5–83,5	44,0–54,0	22,5–29,5

Примечания. ОЦК — объем (мл/кг) циркулирующей крови, ОЦП — объем (мл/кг) циркулирующей плазмы и ГО — глобулярный (мл/кг) объем.

Большие потребности в кислороде у детей раннего возраста обеспечиваются за счет относительного увеличения ОЦК.

Даже небольшая внезапная кровопотеря из артериального русла (200–400 мл) у детей существенно уменьшает объем крови в нем, и может серьезно повлиять на гемодинамику.

Плазмозамещающие растворы

Выбор раствора для восполнения дефицита внутрисосудистого объема, сопровождающегося развитием шока, продолжается более 150 лет [28]. Волемиическая терапия остается краеугольным камнем реанимационной трансфузиологической помощи. При этом именно влияние предполагаемого к использованию раствора для восполнения объема крови на систему гемостатической активности крови, по-видимому, стало критерием выбора препарата для волемиической терапии.

Краткое перечисление таких растворов представлено в табл. 17. Необходимо только подчеркнуть, что если до 75 % введенных кристаллоидных растворов в течение часа перемещается в интерстициальное пространство, то коллоиды от 4 до 6 часов остаются в циркуляции, а, кроме того, улучшают реологию крови [49].

Очень важно, что быстрое повышение систолического артериального давления, сильная головная боль, кашель, цианоз, ортопноэ, затруднение дыхания или отек легких вовремя или сразу после трансфузии — свидетельство гипертонии, возникающей из-за резкого повышения ОЦК при трансфузии компонентов крови или коллоидов типа альбумина.

Следует еще раз отметить эффект гемодилюции плазмозамещающих растворов, который при быстром их введении выражается в риске развития гиперкоагуляционного состояния [47]. Показано, что причиной этого состояния является снижение при разбавлении плазмы концентрации ингибиторов

Таблица 17. Плазмозамещающие растворы (солевые и коллоидные растворы) [28]

Наименование
Кристаллоидные растворы
Искусственные коллоидные растворы
Гипертонические, гипертонотические растворы
Растворы низкомолекулярного поливинилпирролидона
Растворы альбумина

Примечания.

«Именно влияние предполагаемого к использованию раствора для восполнения объема на систему гемостаза, по-видимому, должно стать критерием выбора препарата для волемиической терапии»

свертывания и, в частности, ингибиторов тромбина. Оказалось, что солевые растворы (физиологический раствор, раствор Рингера), действуя на тромбин, увеличивают его генерацию при активации свертывания по внутреннему пути (без добавления тромбопластина) из-за уменьшения ингибиторов (рис. 38). Коллоиды (желатин, декстран или гидроксипропилкрахмал), влияя на полимеризацию фибрин-мономера в фибрин-полимер, способствуют сокращению времени полимеризации, что ускоряет наработку мономеров и полимеризацию фибрина, но приводит к формированию сгустков плохого качества (толстые и короткие нити фибрина).

Изменения в свертывающей системе после повреждения тканей условно отражены цепочкой реакций. Разбавляя ингибиторы плазмы, солевые растворы увеличивают генерацию тромбина, а коллоиды, ускоряя полимеризацию фибрина ухудшают качество сгустков (толстые и короткие нити фибрина). Эффект гемодилюции плазмозамещающих растворов выражается в риске развития гиперкоагуляционного состояния

Кроме того, считается, что в острой фазе травмы трансфузии приводят к разжижению фибриногена легче, чем других факторов свертывания, которые к тому же не способны компенсировать роль этого уникального предшественника фибрина [138].

И еще, Ghadimi et al. (2016) обратили внимание на то, что чрезмерная генерация тромбина и активация тканевого фактора после сердечно-легочного шунтирования вызывают эндотелиальную дисфункцию с сопутствующей коагулопатией, которая развивается как результат потребления про- и антикоагулянтных белков (особенно фибриногена и антитромбина) и приводит к микротромбированию и потреблению тромбоцитов при сильной активации фибринолиза [125].