

А.А. Рагимов

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва, Российская Федерация

## Настоящее, проблемы и перспективы трансфузиологии

Было определено 4 основных направления современной трансфузиологии: службы крови, трансфузионная иммунология, клиническая и производственная трансфузиология. На основании собственных исследований и анализа литературных сведений была сформулирована новая парадигма трансфузионной медицины: переход от доктрины компонентной гемотерапии к молекулярной трансфузиологии, составляющими которой являются препаратная трансфузиология на основе генно-инженерных и биотехнологических компонентов и препаратов крови, высокотехнологичные методы экстракорпоральной молекулярной гемокоррекции и высокоспецифичные лабораторные технологии. С учетом выдвинутой концепции разрабатываются и внедряются современные методы трансфузионной медицины и лабораторных технологий, направленные на обеспечение безопасности трансфузиологических процедур и оптимизации их применения в клинической практике. Обосновано новое научное направление — трансфузионная иммунология — раздел трансфузионной медицины, изучающий и реализующий на практике иммунологическую безопасность и эффективность трансфузиологического пособия. Установлены основные критерии донорства и компонентной гемотерапии у лиц с наследственными аномалиями крови, разработан новый подход в оценке донорства крови в очагах, эндемичных по наследственным аномалиям. Полученные результаты легли в основу протоколов обследования доноров крови и лечения больных, нуждающихся в трансфузиологическом пособии, оптимизирована тактика декретированных исследований в трансфузионной медицине. **Ключевые слова:** трансфузиология, компонентная гемотерапия, молекулярная трансфузиология. (Вестник РАМН. 2012; 10: 70–76).

70

В последней четверти XX в. сформировалась самостоятельная и одновременно тесно интегрированная с клиническими (хирургия, анестезиология, интенсивная терапия, гематология, клиническая иммунология и др.), теоретическими и экспериментальными (биология, биохимия, иммуногенетика, коагулология, биофизика и др.) разделами медицины медицинская научно-практическая дисциплина — трансфузиология.

К середине 60-х годов XX в. пришло понимание того, что к области трансфузионной медицины следует отнести не только разделы, связанные с переливанием аллогенной крови, но и все методы и способы работы с кровью как с тканью, включая различные варианты гемопродур — аферез, интра- и экстракорпоральное облучение крови, гемодиализ, искусственное кровообращение, гемофильтрацию, иммуносорбцию и др.

Трансфузиология (от лат. *transfusio* — переливание, греч. *logos* — учение) — мультидисциплинарное направление медико-биологической науки, изучающее возможности управления гомеостазом организма путем воздействия на системы крови средствами и методами трансфузиологического пособия. Без знаний иммунологии, иммуногенетики, генетики, патофизиологии, биохимии, криобиологии, гематологии и других областей медицины и биологии не представляется возможным охватить весь предмет и решать возникающие на практике проблемы и задачи.

Главные задачи практической трансфузиологии:

- разработка и клиническое применение средств, методов и рекомендаций для управления функциями организма путем направленного воздействия на системы крови, а через них — на все органы и ткани;

A.A. Ragimov

Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

## The State of Art, Problems and Future of Transfusiology

The article specifies the main areas of modern transfusiology: blood services, transfusion immunology, clinical and industrial transfusiology. Our research work and the analysis of published data made it possible to specify a new paradigm of transfusion medicine — the transition from the doctrine of blood components transfusion to molecular transfusiology, which comprises medicamentary transfusiology based on the use of gene engineering and biotechnology components as well as blood components preparations, high-tech methods of extracorporeal molecular hemocorrection and highly specific laboratory technology. In view of this concept we develop and introduce modern methods of transfusion medicine and laboratory technologies, aimed at providing the safety of transfusion manipulations and optimizing their use in clinical practice. Transfusion immunology is a part of Transfusion Medicine, studying and implementing in practice the immunological safety and efficacy of transfusions. The article also specifies the main criteria for blood donation and blood components transfusion in patients with hereditary abnormalities of blood; a new approach to evaluation of blood donors potential in endemic foci of inherited abnormalities of blood. The results of the research work formed the basis for protocols of donors examination and the treatment of patients needing hemo transfusion, optimized the tactics of decreed research during the examination of blood donors and patients needing blood transfusion.

**Keywords:** transfusiology, transfusions of blood components, molecular transfusiology.

(Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 10: 70-76).

- организация и оптимизация службы крови и трансфузиологической помощи.

До середины 80-х гг. прошлого столетия в истории развития трансфузиологии выделяли 2 периода и несколько этапов, обусловленных уровнем развития биологии и медицины и различными экономико-политическими обстоятельствами жизни общества (О.К. Гаврилов, Б.В. Петровский, 1979).

Первый период — до открытия К. Ландштейнером в 1901 г. феномена изогемагглютинации. В нем было определено 2 хронологических этапа: от глубокой древности до открытия В. Гарвеем в 1628 г. кругов кровообращения; с 1628 до 1901 г. — открытие первых групп крови человека К. Ландштейнером.

Во втором периоде, после открытия и изучения групп крови, выделили 4 хронологических этапа:

- 1901–1925 гг. — научное обоснование переливания крови с учетом законов изогемагглютинации, открытие и внедрение гемоконсервантов для заготовки крови, разработка техники переливания крови и кровезаменителей в условиях мирного и военного времени;
- 1925–1938 гг. — развитие метода переливания крови в период между 1-й и 2-й Мировой войной, организация донорского движения, консервации крови, ее хранения и транспортировки; определение показаний к гемотрансфузиям и их эффективность при различных заболеваниях;
- 1938–1945 гг. — развитие и совершенствование службы крови, массовое применение переливания консервированной крови в период 2-й Мировой войны;
- 1945–1980 гг. — разработка и внедрение пластикового контейнера для сбора и хранения консервированной крови, внедрение резус-фактора в трансфузиологическую практику, переход к компонентной гемотерапии, производство новых кровезаменителей и гемокорректоров, тестирование крови на гемотрансмиссивные инфекции, типирование по антигенам гистосовместимости и др.

Интенсивный научно-технический прогресс, внедрение информационных технологий, крупные научные открытия в области биологических дисциплин, новые медицинские технологии в лечении различных заболеваний — все это потребовало переосмысления истории развития трансфузионной медицины не столько для уточнения ее отдельных периодов и этапов в прошлом, но главным образом для того, чтобы на основании имеющихся научных достижений и современной медицинской практики прогнозировать ближайшее и среднесрочное развитие трансфузиологии. Анализ имеющихся в литературе сведений и собственный опыт научных исследований и клинической практики позволил дополнить указанные выше периоды еще двумя.

Третий период — 1980–2000 гг. — господство компонентной гемотерапии, экстракорпоральные процедуры, аутодонорство, моноклональные антитела и рекомбинантные реагенты для лабораторной практики, типирование по антигенам гистосовместимости, ПЦР-диагностика, информационные технологии, первые биотехнологические, клеточные и генно-инженерные препараты крови.

Четвертый период — с начала XXI столетия до 2020 г. .... — сформулирован в рамках новой парадигмы: от гемокомпонентной терапии к молекулярной трансфузиологии, составляющими которой являются трансфузиологическая гемокоррекция препаратами и компонентами крови, полученными генно-инженерным и биотехнологическим методами, высокотехно-

логические экстракорпоральные процедуры и высокоспецифичные лабораторные исследования.

Мы полагаем, что этот период будет состоять из 2 этапов, определяющими особенностями которых являются следующие.

- I этап — гемокомпонентная терапия препаратами из донорской крови.
- II этап — трансфузионная терапия преимущественно препаратами и компонентами крови, полученными на основе достижений молекулярной биотехнологии, и снижение объемов использования компонентов донорской крови.

Накопленные за последние четверть века научные данные, клинический и производственный опыт диктуют необходимость нового осмысления, уточнения и дальнейшего развития трансфузионной медицины.

Изучение имеющихся в литературе сведений о научных и практических достижениях современной медицины в рамках исторической преемственности формирования трансфузиологии с целью прогнозирования развития этого раздела медицины позволяет рассматривать трансфузиологию (трансфузионную медицину) как научно-практическую часть медицины, состоящую из 4 основных направлений.

- Служба крови — раздел трансфузионной медицины, изучающий и реализующий на практике заготовку, сертификацию, переработку, хранение и распределение компонентов, отдельных препаратов и реагентов из донорской крови и обеспечение их безопасности.
- Клиническая трансфузиология — раздел трансфузионной медицины, изучающий возможности управления гомеостазом при патологических состояниях методами трансфузиологической гемокоррекции.
- Трансфузионная иммунология — раздел трансфузионной медицины, изучающий и реализующий на практике иммунологическую безопасность и эффективность трансфузиологического пособия.
- Промышленная трансфузиология — занимается разработкой и производством препаратов крови из компонентов донорской крови, синтетических кровезаменителей, препаратов и компонентов крови, реагентов методами биотехнологии и генной инженерии, разработкой и производством оборудования и расходных материалов для трансфузионной медицины.

Проблемы и задачи практической трансфузиологии формируются и решаются в рамках этих 4 основных научно-практических направлений.

В течение последних десятилетий благодаря появлению новых медицинских технологий, позволяющих путем воздействия на кровь (гемаферез, гемосорбция, иммуносорбция, гемофильтрация, ультрафильтрация, экстракорпоральное облучение крови, гемодиализ, искусственное кровообращение и др.) достигать лечебного эффекта, возможности клинической трансфузиологии значительно возросли. В настоящее время существует несколько десятков видов высокоэффективных экстракорпоральных процедур на основе центрифужной, сорбционной, мембранной, электрохимической, электромагнитной, преципитационной и перфузионной технологий. Адекватное патофизиологическому процессу в организме больного использование одного или нескольких экстракорпоральных методов позволит достичь хорошего лечебного эффекта даже в ситуациях, когда другие методы лечения оказываются малоэффективными.

Поскольку патогенез развития синдрома сосудистого воспалительного ответа универсален для различных

клинических состояний, естественной являлась мысль об использовании плазмафереза (ПА) как универсального детоксикационного метода для уменьшения степени выраженности последствий реакций и осложнений, ассоциированных с искусственным кровообращением на организм пациентов при операциях на сердце и магистральных сосудах, а также при синдроме ишемии–реперфузии после трансплантации почки.

Было сделано заключение о том, что включение ПА в комплексную терапию больных с прогрессированием полиорганной дисфункции после осложненных операций на сердце и магистральных сосудах позволяет снизить летальность с 58 (в группе без ПА) до 42 (в группе с отсроченным ПА) и 28% (в группе с ранним ПА), а у пациентов без последующего развития синдрома полиорганной недостаточности — до 2% при выполнении раннего ПА.

Ранний ПА (в первые 2–6 ч после осложненных операций на сердце и магистральных сосудах) повышает эффективность послеоперационной терапии и является хорошим методом профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности, способствует эффективному восстановлению аэробного метаболизма (увеличение интенсивности хемилуминесценции и снижение содержания лактата в артериальной крови) и нормализации про- и антиоксидантного баланса (уменьшение концентрации среднемолекулярных токсинов и малонового диальдегида); удаляет медиаторы системного воспалительного ответа — интерлейкины (ИЛ) 6, 8 и 10, сохраняя равновесие между альтернативными путями ИЛ; предупреждает нарастание концентрации общего билирубина, сывороточных ферментов и креатинина крови. ПА после осложненных операций на сердце и магистральных сосудах в профилактике и комплексном лечении синдрома полиорганной недостаточности следует начинать не позднее чем через 6 ч после оперативного вмешательства.

Сходные изменения были обнаружены и при изучении метаболизма пациентов при выполнении им трансплантации почки. Наши исследования продемонстрировали прямую взаимосвязь между степенью реперфузионного повреждения, определяемого по объемному кровотоку в почечном трансплантате, и функцией пересаженной почки.

Реперфузия почечного аллотрансплантата сопровождается резкими изменениями концентрации различных цитокинов (3-кратное увеличение концентрации ИЛ 6 и 8, 10-кратное — ИЛ 10), что позволяет судить о динамике течения ишемии–реперфузии. Наиболее значимые изменения концентрации цитокинов происходят в первые 3 ч после реперфузии трансплантата (фактора некроза опухоли  $\alpha$  — в 6 раз, ИЛ 6 — в 3 раза, ИЛ 8 — в 3,5 раза, ИЛ 10 — в 10 раз), несколько менее выраженные — в период от 3 до 6 ч после реперфузии (ИЛ 8 — в 2 раза, ИЛ 10 — в 5 раз).

Проведение ПА сразу после реперфузии параллельно с продолжающимся хирургическим вмешательством не сопровождается существенными изменениями основных гемодинамических параметров организма. ПА после реперфузии трансплантата как в интраоперационном, так и в раннем послеоперационном периоде позволяет смягчить течение реперфузионной травмы, что проявляется в улучшении показателей первичной функции почечного аллотрансплантата. Объем и характер замещения определяются состоянием гемодинамики, величиной диуреза, характером и темпом отделяемого по дренажу. Эффективное влияние ПА на дальнейшую выделительную функцию пересаженной почки может быть

связано с устранением как минимум двух причин: предупреждением последствий развития реперфузионного синдрома или предотвращением возможного скрытого иммунологического конфликта.

Результаты настоящего исследования могут служить прямым доказательством выраженного позитивного воздействия процедуры ПА в раннем послеоперационном периоде на первичную функцию пересаженной почки, состояние внутриорганного кровотока, сроки нормализации азотовыделительной функции в раннем послеоперационном периоде и «выживание» трансплантатов. Безопасность и отсутствие осложнений позволяет рекомендовать процедуру ПА в качестве профилактического мероприятия по устранению и предупреждению пост-ишемических и иммунно-реперфузионных повреждений.

ПА у больных, перенесших трансплантацию сердца, способствует нормализации липидного обмена, что проявляется снижением содержания общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Концентрация антиатерогенной фракции холестерина — липопротеидов высокой плотности — существенно не изменяется, что свидетельствует о корригирующем воздействии ПА на дислипидотемию. Длительность гиполлипидемического эффекта ПА составляет в среднем 3 мес. Максимальный эффект получен у пациентов с выраженной гиперлипидемией.

Гиполлипидемический эффект ПА сочетается с положительным воздействием на реологические свойства крови больных за счет коррекции синдрома гипервязкости крови. При этом существенного воздействия на гемостаз ПА не оказывает. Несмотря на небольшую продолжительность воздействия ПА на гемореологию (в среднем 4 нед), это имеет принципиальное значение при эндоваскулярной дилатации стенозированных коронарных артерий трансплантата.

Использование ПА не требует изменения дозировки циклоспорина А, поскольку концентрация его в крови больных в процессе ПА не претерпевает изменений.

Применение ПА показано при лечении криза отторжения или обострении реакции отторжения сердечного трансплантата: сочетание медикаментозной терапии с ПА при лечении реакции отторжения средней степени тяжести позволяло воздерживаться от проведения пульс-терапии.

Альбуминовый диализ проводят в тяжелых случаях печеночной недостаточности с целью удаления токсинов и поддержания печеночных функций. Печеночные токсины в отличие от уремических не могут быть удалены обычным диализом и гемофильтрацией, поскольку они посредством различных физико-химических взаимодействий «привязаны» к альбумину, а альбумин через диализную мембрану не проходит. Для удаления печеночных токсинов из организма необходимо очищать альбумин в экстракорпоральном контуре сорбентами и анионообменниками. Основным клиническим показанием для выполнения этого метода является печеночная энцефалопатия, основным маркером тяжести процесса и эффективности лечения служит билирубин. В ряде случаев альбуминовый диализ — единственный способ спасти больного.

Неблагополучная эпидемиологическая ситуация, ухудшение качества жизни и здоровья подавляющего большинства населения диктуют необходимость поиска маркера, позволяющего в целом оценить состояние здоровья доноров. Перспективным для службы крови является определение в качестве такого маркера содержания белка неоптерина, повышение концентрации

которого отмечается при различной инфекционной и неинфекционной патологии (системные ревматические, хронические воспалительные, аутоиммунные, пролиферативные заболевания) и предшествует появлению специфических инфекционных маркеров и клинической симптоматики. Концентрация неоптерина в организме отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов, стимулируемых интерфероном  $\gamma$ , т.е. неоптерин является интегральным маркером активации клеточного иммунитета.

Проведенные исследования позволили прийти к заключению, что неоптерин может применяться в качестве информативного маркера в оценке инфекционного статуса и общего состояния здоровья доноров и возможности отстранения от сдачи крови потенциально опасных лиц с повышенным уровнем маркера на ранних сроках заражения вирусными инфекциями или с иной патологией (аутоиммунные, системные заболевания, новообразования). Внедрение данного маркера в комплекс клинико-лабораторного обследования доноров крови позволил снизить число случаев т.н. относительного брака, что является экономически оправданным в условиях дефицита донорских кадров, а также повысило качество заготавливаемой крови и уровень безопасности гемотрансфузий для реципиентов.

Важнейшей составляющей в обеспечении безопасности гемотрансфузионной терапии является профилактика заражения реципиентов гемотрансмиссивными инфекциями. Риск заражения, как известно, во многом определяется общей эпидемиологической ситуацией и частотой инфицированности доноров. В популяции доноров крови сохраняются тенденции роста инфицированности ВИЧ, гепатитом С и сифилисом. Не отмечено заметных изменений в частоте инфицированности доноров гепатитом В на протяжении 11 лет, что может явиться определенным доказательством успешности проводимых мероприятий по вакцинации населения. Установлено, что инфицированность первичных доноров в 3–10 раз выше, чем регулярных.

Накопленный к настоящему времени фактический материал о роли эндогенной дифференциации тканей и развитии патофизиологических процессов указывает на имеющуюся связь между предрасположенностью к ряду заболеваний, заражением возбудителями инфекционных заболеваний и наличием или отсутствием определенных иммуногенетических маркеров.

Постоянный мониторинг и анализ ситуации в популяции на основе исследования иммуногенетических маркеров и инфицированности населения возбудителями гемотрансмиссивных болезней (как доноров, так и больных) позволяют в определенной степени оценивать эпидемиологическое состояние населения, что имеет важнейшее значение для принятия решений, затрагивающих все общество. Сведения об инфицированности доноров в зависимости от групповой и резус-принадлежности позволили установить значительно более низкую частоту встречаемости маркеров ВИЧ у доноров с группой крови А. Среди доноров IV группы (Rh–) доля лиц с маркерами ВИЧ-инфекции была значительно и достоверно выше (в 3–5 раз). Частота встречаемости замен одиночных нуклеотидов в генах, продукты которых обеспечивают иммунный ответ (ИЛ1А, 1В, 1R1, 1RN, 2, 4, 4R, 6, 10, 12В, 18; интерферон  $\gamma$ ; фактор некроза опухолей  $\alpha$  и трансформирующий фактор роста  $\beta_1$ ), может быть использована для создания референсной базы данных при проведении популяционно-генетических

исследований, которые направлены на определение вклада генетической компоненты в этиологию и патогенез многофакторных заболеваний в популяции (работа выполнена совместно с ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России»).

Качество и эффективность исследований по обеспечению безопасности гемокомпонентной терапии, анализа и научного обобщения результатов обследования доноров и больных с оценкой степени риска пост-трансфузионных реакций и/или осложнений иммунологического и инфекционного генеза, проведения регламентированных и дополнительных (вакцинопрофилактика) профилактических мероприятий обусловлены комплексным подходом в рамках идеологии нового научно-практического направления трансфузиологии — трансфузионной иммунологии.

Трансфузионная иммунология — направление трансфузионной медицины, охватывающее изучение, разработку новых технологий и практическую реализацию сертификации крови доноров и больных с целью обеспечения максимальной иммунологической безопасности и эффективности гемотрансфузий.

Методы трансфузионной иммунологии являются базовыми в обеспечении безопасности клинического применения компонентов и препаратов, получаемых из донорской крови. Трансфузионная иммунология приобретает значение, выходящее за пределы не только службы крови, но и всей трансфузионной медицины, дополняя и обогащая результатами исследований многие медицинские и биологические достижения.

Основная задача трансфузионной иммунологии сегодня — обеспечение иммунологической безопасности гемотрансфузий, а в ближайшей перспективе — иммунологической безопасности всего трансфузиологического пособия.

Основу безопасности гемокомпонентной терапии, сегодня, как и 100 лет назад, составляет необходимость совместимости по основным, оговоренным нормативными положениями, эритроцитарным антигенам. Анализ частоты распределения эритроцитарных антигенов и большинства фенотипов системы резус позволил установить тенденцию к увеличению доли Rh-отрицательных доноров (до 17,4%). Также установлены достоверные различия в частоте выявления ряда фенотипов системы резус в зависимости от пола. Аллоиммунные эритроцитарные антитела, которые могут оказать существенное влияние на эффективность гемокомпонентной терапии, обнаруживают в среднем у 0,2% доноров.

Среди больных уровень сенсibilизации был на порядок выше, достигая в среднем 3%. Закономерно значительное достоверное повышение частоты выявления антител с увеличением числа гемотрансфузий у больных, и у резус-отрицательных реципиентов.

Определение специфичности и анализ распределения антител различной направленности показали, что в подавляющем большинстве идентифицируют анти-D, анти-DC и анти-DE-антитела, которые в совокупности составляют около 80% от числа всех выявляемых антител. Установлена тенденция к повышению частоты обнаружения анти-E-антител (более 3,5%), что отмечалось также в единичных работах другими авторами, проводившими аналогичные исследования. Очевидно, что по мере накопления данных, высказывавшееся ранее мнение о низкой иммуногенности антигена E, потребует уточнения.

Анализ полученных результатов позволил создать шкалу приоритета трансфузионно опасных эритроцитарных антигенов (D > K > E > c > CW > C > Fya

> e> Leb> S,s,M), которая в целом согласуется с данными других авторов за исключением того, что антиген Fu занял место перед антигеном E. Составление шкалы трансфузионно опасных антигенов необходимо для разработки алгоритма подбора совместимой крови.

Существующая на сегодняшний день концепция «совместимой крови», согласно действующим инструкциям, предполагает идентичность доноров и реципиентов по 5 наиболее трансфузионно опасным антигенам (A, B, D, c, K). В целях повышения иммунологической безопасности предлагается дополнить существующее положение и расширить перечень антигенов, по которым донор и реципиент должны быть идентичны, до 9. Разумеется, в идеале такое совпадение донора и реципиента по основным эритроцитарным антигенам (A, B, D, C, E, c, e, K и CW) было бы оптимальным, однако возникает вопрос о числе обследованных лиц для подбора подходящего донора, что и потребовало разработки такой проблемы, как математическое обоснование поиска доноров.

С этой целью была предложена и применена формула, предназначенная для вычисления числа наблюдений, необходимых для выявления случаев, имеющих определенную вероятность. Расчеты показали, что для того, чтобы найти донора, эритроциты которого идентичны эритроцитам реципиента по 9 антигенам, придется обследовать в среднем 476 730 человек. Поскольку обследовать подобное число доноров для поиска подходящего в повседневной трансфузионной практике представляется маловероятным, необходима иная тактика подбора совместимой крови.

Основываясь на более чем 10-летнем опыте работы, мы полагаем, что в повседневной практике целесообразно придерживаться следующего системного подхода при выборе алгоритма подбора крови, учитывающего трансфузионный и акушерский анамнез реципиента и число планируемых гемотрансфузий.

1. Перед гемотрансфузией эритроцитосодержащих компонентов крови всем больным в обязательном порядке следует проводить индивидуальный подбор на совместимость в непрямой пробе с антисывороткой к глобулинам человека и солевых пробах, выполненных при 4–8, 20–22 и 37 °С.

2. Сыворотки больных с отягощенным трансфузионным и/или акушерским анамнезом и пациентов, нуждающихся в многократных гемотрансфузиях, необходимо дополнительно тестировать на наличие аллоиммунных антител (тепловых, холодовых, ферментзависимых) с идентификацией их специфичности и классов иммуноглобулинов (IgG и IgM). С учетом установленной специфичности иммунных аллоантител следует обеспечить подбор типированной крови, не имеющей антигенов к антителам реципиента. Перед гемотрансфузией нужно также проводить индивидуальный подбор крови на совместимость в непрямой пробе с антисывороткой к глобулинам человека и солевых пробах (при 4–8, 20–22 и 37 °С).

Эффективность применения данного алгоритма была подтверждена как при подборе эритроцитосодержащих сред больным, нуждающимся в однократных гемотрансфузиях в относительно короткий промежуток времени (1–7 дней), так и при гемокорекции у реципиентов, получающих регулярные многократные гемотрансфузии, в частности у больных большой  $\beta$ -талассемией.

Таким образом, анализ полученных результатов позволил установить, что базовым критерием, максимально обеспечивающим иммунологическую безопасность гемотрансфузий эритроцитосодержащих сред, явля-

ется подбор пары донор–реципиент в непрямой пробе с антисывороткой к глобулинам человека и солевых пробах (при 4–8, 20–22 и 37 °С).

Несмотря на вековую историю гемотрансфузий, отдельные вопросы, даже в рамках наиболее исследованных групп крови, остаются недостаточно освещенными. Это, в частности, относится к «слабым» вариантам антигенов системы АВ0. Изоантигены эритроцитов системы АВ0 имеют серологически различные разновидности (антигена А — А1, А2, А3, А4, АХ и др.). Наиболее распространен антиген А2: с частотой встречаемости 1–9% — у лиц с группой крови А и 0,64–25% — у лиц с группой крови АВ. В крови лиц с группами А2 и А2В могут присутствовать избыточные иррегулярные анти-А1-антитела, частота носительства которых составляет 1–8% в группе А2 и 20–35% — в группе А2В.

Как правило, анти-А1-естественные холодовые антитела, проявляющие наибольшую активность при низких температурах, и могут стать причиной посттрансфузионных реакций у реципиентов при проведении гемотрансфузий эритроцитосодержащих сред в условиях искусственной гипотермии во время кардиохирургических операций. В 4–6% случаев анти-А1-антитела проявляют активность и при 37 °С, что обуславливает развитие гемолитических трансфузионных реакций при последующих гемотрансфузиях.

Включение в протокол иммуногематологического обследования больных, оперируемых в условиях гипотермии, определение холодовых антиэритроцитарных антител к антигенам группы А позволило полностью исключить осложнения, связанные с иррегулярными анти-А1-антителами.

При наличии сведений об уровне инфицированности доноров возбудителями гемотрансмиссивных инфекций возможно оценить риск заражения реципиентов, а при наличии данных о полноте охвата и результативности профилактических мероприятий — рассчитать их эффективность.

На основании расчетов было показано, что основой профилактических мероприятий является многоэтапная сертификация крови, которая при ее выполнении в полном объеме гарантирует наименьшую вероятность допущения ошибок. При условии проведения только инфекционной сертификации донорской крови риск передачи возбудителей гемотрансмиссивных инфекций снижается почти в 20 раз (с 750 до 38 на 100 тыс. трансфузий). При этом использование только карантинизированной плазмы снижает риск еще в 2 раза. Применение же дополнительно комплексной вакцинации больных и доноров минимизирует риск передачи гепатита В, снижая его в сравнении с первоначальным более чем в 200 раз. Соответственно, возрастает эффективность проводимых профилактических мероприятий.

Приведенные методы расчета пригодны для любых контингентов и любых возбудителей и позволяют определить оптимальный объем профилактических мероприятий в каждой конкретной ситуации.

Метод ПЦР-диагностики в Службе крови представляется уникальным в плане обеспечения инфекционной безопасности как обследуемых лиц, так и донорской крови и ее компонентов. В период «серонегативного окна», когда обычные серологические методы не работают, содержание вирусов гепатитов В, С или ВИЧ в крови может быть весьма велико как раз из-за отсутствия иммунного ответа. С другой стороны, информация об отсутствии инфекционных агентов в крови или ее компонентах может оказаться решающей при неопре-

деленных результатах обычных иммуноферментных анализов, а также для выявления истинных вирусоносителей среди серопозитивных лиц.

Параллельно с внедрением новых методов и повышением качества реагентов для диагностики гемотрансмиссивных инфекций в 80–90 гг. XX в. были разработаны и предложены методы, снижающие риск гемотрансмиссивных инфекций: карантинизация и инаktivация компонентов крови доноров. Карантинизация — процедура хранения и выдачи компонентов крови после повторного обследования донора на гемотрансмиссивные инфекции (гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис) через 6 мес после забора у него крови. В начале XXI в. было предложено несколько методов вирусной инаktivации плазмы. На основе собственного опыта можно сделать заключение о том, что оптимальным способом инаktivации на практике является метод УФО + рибофлавин.

Для профилактики аллоиммунизации лейкоцитарными антигенами используется метод лейкодеплеции — удаление из компонентов крови лейкоцитов при помощи специальных фильтров.

Несмотря на строгую декретированность всех процедур, связанных гемотрансфузиями, ряд вопросов, имеющих существенное значение и способных повлиять на качество заготовленных компонентов и, соответственно, на их клиническую эффективность, остаются практически неизученными. Один из них — проблема заготовки и применения компонентов крови от лиц с наследственными аномалиями крови (дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гетерозиготной β-талассемией). По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире более 240 млн человек являются носителями аномальных генов гемоглобина, а 400 млн имеют наследственный дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Частота носительства генов недостаточной активности фермента и нарушение синтеза β-цепей глобина может достигать 25% среди коренного населения, т.е. участие практически 1/4 населения в донорстве вызывает сомнения. Так, при условии, что в регионе проживает 1 млн взрослого донороспособного населения, среди активных доноров крови (40–50 человек на 1 тыс. населения) может оказаться от 2500–3000 до 10 000–12 000 носителей аномальных генов. Растущая миграция населения и учащение межэтнических и межнациональных браков привели к ассимиляции аномальных генов и в популяциях, в которых их ранее выявляли спорадически.

Наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в отсутствии провоцирующих деструкцию эритроцитов факторов и гетерозиготное носительство гена β-талассемии (минимальная форма) характеризуются бессимптомным течением без клинических проявлений и выявляются лишь при исследовании крови во время обращения пациентов за медицинской помощью по поводу какого-либо другого заболевания, при диспансеризации, проведении популяционных исследований. Существующие инструкции по обследованию доноров крови (приказ МЗ РФ № 364 от 14.09.2001 г. «Об утверждении порядка медицинского освидетельствования доноров крови и ее компонентов») не содержат указания о необходимости проведения тестов на наследственные аномалии крови (определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и фетального гемоглобина).

Возникает вопрос о возможности привлечения таких лиц к донорству крови, а в случае положительного решения — о режиме заготовки крови, сроках хранения,

показаниях и противопоказаниях к применению компонентов крови от носителей аномальных генов.

В некоторых случаях трансфузии от доноров с наследственными аномалиями крови могут быть не только бесполезными и неэффективными, но и небезопасными для реципиентов.

В проблеме реализации принципов гемокомпонентной терапии в регионах эндемичного распространения наследственных аномалий крови следует рассматривать 2 взаимосвязанных аспекта: установление возможности привлечения к донорству носителей генов наследственных аномалий крови и разработку показаний и противопоказаний к использованию тех или иных компонентов крови (аутокомпонентов) у реципиентов с наследственными аномалиями крови и без таковых.

При решении другого вопроса — по применению таких компонентов крови — также необходимо рассматривать 2 возможные ситуации: гемотрансфузии от доноров с наследственной аномалией крови реципиенту без такой аномалии и гемотрансфузии от донора с наследственной аномалией крови реципиенту, являющемуся носителем того же аномального гена.

В связи с этим существует потребность в разработке четких показаний к использованию тех или компонентов крови у пациентов с наследственными аномалиями крови и выяснении целесообразности проведения у них гемокомпонентной терапии.

Нами впервые было установлено, что в зависимости от активности фермента в лейкоцитах и эритроцитах можно выделить 4 фенотипа: Эр-Лейк-, Эр-Лейк+, Эр+Лейк+ и Эр+Лейк-. При фенотипах Эр-Лейк- и Эр-Лейк+ активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах колебалась в широких пределах, а в случае Эр+Лейк- содержание фермента в эритроцитах составляло 60–83% от нормального значения. Фенотип Эр+Лейк+ — доноры крови с нормальной активностью фермента в цельной крови.

По результатам исследований были сформулированы принципы гемокомпонентной терапии в очагах эндемичного распространения наследственных аномалий крови, выработаны показания и противопоказания к применению тех или иных компонентов, а также классифицированы доноры с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы по фенотипу. Показания к применению компонентов крови от доноров у реципиентов с наследственными аномалиями крови соответствуют общепринятым. Трансфузии свежемороженой плазмы от доноров с аномалиями крови (гетерозиготная β-талассемия и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) безопасны и эффективны для всех реципиентов, в т.ч. и для являющихся носителями β-талассемии и наследственного дефицита указанного фермента.

Трансфузии эритроцитарной массы с активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы менее 25% от нормального уровня небезопасны для всех реципиентов: при определенных условиях (прием лекарственных препаратов, присоединение инфекции и т.д.) эритроциты донора могут спровоцировать гемолиз собственных эритроцитов реципиента. Соблюдение всех правил и рекомендаций позволяет сделать трансфузии компонентов крови от доноров с наследственными аномалиями безопасными и эффективными. Привлечение к донорству лиц с наследственными аномалиями крови гетерозиготной способствует расширению донорской базы, особенно в регионах с высокой частотой их распространения, что имеет большое значение для практического здравоохранения.

Внедрение новых технологий лабораторной диагностики и клинических приемов, направленных на повышение безопасности трансфузиологических процедур, основанных на доктринах, опирающихся на возможности современной биологии и медицины, позволит значительно расширить поле деятельности трансфузионной медицины и повысить эффективность лечения с использованием трансфузиологического пособия.

Движение в направлении решения поставленных задач необходимо начинать с осознания положения, сформулированного на основании литературных сведений, собственного опыта научных исследований и клинической практики — новой парадигмы трансфузиологии. Она заключается в следующем: от гемокомпонентной

терапии к молекулярной трансфузиологии, составляющими которой являются трансфузиологическая гемокоррекция препаратами и компонентами крови, полученными генно-инженерным и биотехнологическим методами, высокотехнологичные экстракорпоральные процедуры и высокоспецифичные лабораторные исследования.

Сформулированное видение состояния проблем, задач и перспектив развития трансфузиологии в начале нового тысячелетия позволяет расширить и дополнить представления о трансфузионной медицине и наметить первоочередные вопросы, решение которых даст возможность отечественной трансфузиологии оставаться на передовых рубежах.

#### REFERENCES

- Coghlan A. First red blood cells grown in the lab Blood. DOI: 10.1182/Blood-2008-05-157198, 19 August 2008. New Scientist. com news service.
- Lindenboom G.A. The story of a blood transfusion to a Pope. *J. Hist. Med.* 1954; 9: 455–459.
- Mollison P.L. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 11th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 2007. 891 p.
- Van-Akken V.G. Трансфузионная терапия в третьем тысячелетии. XXVI Конгресс Международного Общества Трансфузиологов. 2000.
- Gavrilov O.K. Ocherki istorii razvitiya i primeneniya perelivaniya krvi. *L.: Meditsina.* 1968. 128 s.
- Tarichko Yu.V, Kirilenko A.S. i dr. Izbrannye lektsii po transfuziologii. Uch. pos. Pod red. A.A. Ragimova. *M.: RUDN.* 2005. 160 s.
- Konstantinov B.A., Ragimov A.A., Dadvani S.A. Трансфузиология в хирургии. *M.: Air-art.* 2000.
- Pal'tsev M.A. Vysshaya meditsinskaya shkola Rossii i Bolonskii protsess. Vyp. 8: Integrirovanniy uchebnyy plan i kreditnaya sistema: materialy soveshch. «Integrir. ucheb. plan podgot. Vrach», «Evrop. sistema kreditov (ECTS) i ee rol' v med. obrazovanii» s uchast. ekspertov VOZ, VFMO, KGMA, *M.* 11–18 apr. 2006 g. 129 s.: il.
- Petrovskii B.V., Ragimov A.A. Uchenie o perelivanii krvi: vremya, problemy lyudi. *Vestnik RAN.* 2001: 806–811.
- Ragimov A.A., Tochenov A.V, Dashkova i dr. Poslevuzovskaya podgotovka spetsialistov transfuziologov po osnovnym napravleniyam transfuziologii. Sb. nauch. rabot yubileinoi konf. fakul'teta poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachei MMA im. I.M. Sechenova. *M.* 2004. S. 64–74.
- Ragimov A.A., Bairamalibeiili I.E. Osnovy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya anemii. *M.: GOU VUNMTs MZ RF.* 2002. 288 s.
- Ragimov A.A., Dashkova N.G. Трансфузионная иммунология. *M.: VUNMTs.* 2000. 283 s.
- Ruk-vo po obshchei i klinicheskoi transfuziologiiyu. Pod red. B.V. Petrovskogo. *M.: Meditsina.* 1979. 352 s.
- Selivanov E.A., Danilova T.P., Degtereva I.N. i dr. Sluzhba krvi na sovremennom etape. *Transfuziologiya.* 2005; 6 (3): 4–22.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Рagимов Алигейдар Агаалекпер оглы**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом трансфузиологии и лабораторных технологий Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, заведующий Центром крови, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

**Тел.:** (499) 246-02-21, **факс:** (499) 248-11-64

**E-mail:** ra50@mail.ru