



615.3
С-375

К. С. СИМОНЯН, К. П. ГУТИОНТОВА,
Е. Г. ЦУРИНОВА

ПОСМЕРТНАЯ
КРОВЬ
В АСПЕКТЕ
ТРАНС-
ФУЗИОЛОГИИ



МОСКВА • «МЕДИЦИНА» • 1975

и.в.

Посмертная кровь в аспекте трансфузиологии. К. С. СИМОНЯН, К. П. ГУТИОНТОВА, Е. Г. ЦУРИЦОВА. М., «Медицина», 1975, 271 с., ил.

Монография посвящена одному из актуальнейших вопросов — поискам дополнительных ресурсов крови как трансфузионной среды. Такими ресурсами является посмертная кровь.

В начале монографии рассматриваются трансфузиологические аспекты как посмертной крови в целом, так и отдельных ее видов — фибринолизной и постагональной. Излагается история развития проблемы переливания посмертной крови, причем утильную кровь авторы считают аналогом постагональной. Приводятся исчерпывающие данные о фибринолизной и постагональной крови в сравнении с донорской. Рассматривается морфологический состав этих трех видов крови, дается их серологическая и подробная биохимическая характеристика.

В монографии приводятся также данные о физиологических свойствах указанных видов крови и результаты специальных экспериментов ранее еще не изученной в этом плане постагональной крови.

Впервые излагаются результаты исследований ферментной деятельности лейкоцитов донорской крови в процессе их хранения.

В главе «Первое подведение итогов» авторы дают сравнительный анализ на основе обобщенных данных, приводящих к необходимости выявления возможного наличия токсических веществ в постагональной крови. Последнему вопросу посвящена соответствующая глава, в которой описаны эксперименты на мышах, парамециях и собаках, вскрываются механизмы появления токсических веществ в терминальной стадии воспалительного, деструктивного патологического процесса и исчезновения этих веществ в постагональной крови.

В главе «Второе подведение итогов» развивается понятие о терминанте вообще и терминанте крови в частности и вводится понятие о реликтовых свойствах крови, позволяющее пересмотреть ее функции в жизнедеятельности организма.

В заключении монографии рассматриваются перспективы развития проблемы, решение которой связано с необходимостью дальнейшего, более широкого изучения постагональной крови, что в конечном итоге имеет большое значение для нужд практической медицины.

Книга предназначается как для врачей-трансфузиологов, так и для клиницистов, связанных с переливанием крови. В книге 59 рис., 72 табл., библиография — 172 названия.

С $\frac{51100-004}{039(01)-75}$ 172а-75

ПРЕДИСЛОВИЕ

В предлагаемой читателю монографии авторы высказывают мысль о том, что рождение и осуществление идеи переливания посмертной крови прошли на глазах одного поколения. Это суждение очевидно и справедливо. Именно мне и моим товарищам по институту имени Н. В. Склифосовского, многих из которых ныне уже нет, выпала честь быть не только очевидцами, но и участниками становления и развития метода переливания посмертной крови.

В середине 20-х годов, примерно за 3 года до знаменитого доклада В. Н. Шамова, о котором речь пойдет ниже, среди хирургов были распространены представления о том, что их специальность исчерпала себя и в своем развитии зашла в тупик. Эти представления были обобщены и сформулированы в нашумевшей статье С. П. Федорова «Хирургия на распутье». С. С. Юдин был одним из тех, кто не разделял мнения Сергея Петровича и был убежден в обратном. Спустя 25 лет он даст в статье «Хирургия не на распутье» как бы фактическое опровержение утверждений С. П. Федорова и применительно к переливанию крови в статье появятся такие слова: «В общей хирургии трансфузии крови также произвели форменный переворот, и дело не столько в частных, хотя и таких важных, показателях, как, например, внематочная беременность или острые желудочные кровотечения, сколько в том, что трансфузии крови позволили понять патогенез шока и тем самым организовать каузальную, эффективную борьбу с этим опасным осложнением». Далее С. С. Юдин пишет, что трудно преувеличить значение переливания крови в организации экстренной помощи в таком ответственном деле, как борьба с уличным и промышленным травматизмом. Огромной и благодетельной оказалась роль трансфузии консервированной крови и при всех тяжелых военных ранениях, как это показал грандиозный опыт Великой Отечественной войны.

Трансфузия крови сыграла решающую роль в спасении очень многих категорий раненых начиная с полковых перевязочных пунктов и медсанбатов. И на путях эвакуации, в полевых госпиталях, на фронтовых базах, в поездах, и в глубоком тылу трансфузии крови оказывались первостепенным фактором при лечении раненых с опасными вторичными кровотечениями, септическими состояниями и раневым истощением.

Напомним, что в осажденных городах трансфузии крови раненым часто имели первостепенное значение, в частности при алиментарных дистрофиях.

«Не будет преувеличением сказать,— продолжает С. С. Юдин,— что если массовое возвращение раненых в строй было одним из главных факторов нашей победы, то трансфузии консервированной крови можно приравнять к ценнейшим видам оружия и боевой техники. Институты переливания крови со своими филиалами задолго до начала войны подготовили необходимые кадры, выработали сложную технику заготовки и рассылки крови.

Что касается процесса и способов консервации крови, то, хотя самый факт появления метода цитратной обработки крови мог бы подсказать мысль о хранении и заготовках крови впрок, однако выводы эти и практическое испытание были сделаны лишь гораздо позже.

Правда, переливание посмертной крови не нашло применения в условиях большой войны, но сам по себе этот метод в свое время натолкнул на мысль о консервации крови. Это оказалось тем более реальным, что благодаря фибринолизу трупная кровь может заготавливаться и храниться без лимоннокислого натрия и других антикоагулянтов.

И тем не менее, будучи одним из пионеров трансфузии крови в нашей стране, С. П. Федоров не смог в полной мере оценить значение и перспективы, кои открывает для хирургии этот новый могущественный метод. Он не сумел увидеть в нем тот недостающий мощный рычаг, на отсутствие коего он жаловался в своей пессимистической статье «Хирургия на распутье». В действительности же такой рычаг уже имелся, и он находился даже в его клинике, где Владимир Николаевич Шаповалов вложил рукоятку этого рычага в его собственные руки. А благодаря этому хирургия не только не стояла на распутье, но фактически двинулась по широкому новому пути, находилась на большом подъеме.»

Так писал С. С. Юдин в статье «Хирургия не на распутье».

Однако в то время переливание крови только набирало силу, и в вопросах метода, организации донорства было много неясного. Представление врачей об иммунологических свойствах крови ограничивалось знанием четырех групп крови, проблема посттрансфузионных осложнений стояла во всей своей загадочности, вопросы консервации крови только намечались, господствовало прямое переливание крови. Центральный институт гематологии и переливания крови еще не был открыт.

Институт имени Н. В. Склифосовского в то время еще не был тем учреждением, каким он стал впоследствии. Даже перед самой Великой Отечественной войной 1941—1945 гг. он располагал всего 172 хирургическими койками. Нужда в трансфузионной терапии была огромна, и отсутствие крови тормозило

разрешение ряда проблем неотложной хирургии при массивной кровопотере, производстве резекций желудка, борьбе с шоком и т. д.

Число переливаний крови было невелико. Ими занимался один человек — Рубен Сакаян.

Вот почему доклад В. Н. Шамова об успешном переливании посмертной крови в эксперименте в 1928 г. произвел на участников 4-го съезда хирургов Украины весьма волнующее впечатление. С. С. Юдин вернулся со съезда чрезвычайно возбужденным. Он был весь поглощен идеями В. Н. Шамова, поделился с нами на конференции своими впечатлениями и заявил, что он уже говорил с В. Н. Шамовым и получил согласие и добро на то, чтобы испытать его метод на людях.

Поначалу казалось, что нет ничего проще. Однако по мере обсуждения предполагаемой процедуры, а обсуждалась она нами почти каждый день, вставали все новые преграды и затруднения. Позже в газете «Правда» (№ 6314 от 10 марта 1935 г.) С. С. Юдин в статье «Переливание трупной крови», посвященной 15-летию со дня организации Московской скорой помощи, перечислил основные из них.

Во-первых, по существующим законам, вскрытие нельзя было производить раньше 24 ч после смерти, а это был срок, за который кровь умершего приходила в полную негодность. Во-вторых, все умершие в первые сутки поступления вскрывались судебно-медицинским экспертом. В-третьих, существовало предубеждение против так называемых трупных ядов, и уже только с этой точки зрения переливание посмертной крови даже после опытов В. Н. Шамова могло казаться пустой затеей. В-четвертых, было необходимо найти быстрый способ исследования крови на сифилис, так как на проведение реакции Вассермана требовались почти сутки.

Каждое из этих препятствий казалось непреодолимым, и понадобились долгие месяцы поисков, пока их не удалось устранить.

Было над чем задуматься еще и вот почему. Перелить такую кровь не слишком тяжело больному не позволяла совесть врача, ибо это было связано с риском убить еще жизнеспособного человека. Взять же для этой цели агонирующего было тоже рискованно, ибо он мог погибнуть вопреки сделанному переливанию крови и тем скомпрометировать идею.

Выход нашелся в решении дожидаться самоубийцы, который сам искал смерти и тем самым в случае неудачи снял с врачей хотя бы моральную ответственность. И все же ждать пришлось долго. Только 23 марта 1930 г. такой случай представился. Он подробно описан в монографии. Укажу только, что ответственность, которую С. С. Юдин взял на себя, была, конечно, огромна. Поскольку одному всю процедуру было произвести невозможно, он назначил Сакаяна (кого же еще?) производить

переливание изъятой крови в вену погибающего, а сам с В. А. Головиничем и фельдшерницей Н. И. Лукьяновой занялся изъятием крови из тела пожилого человека, умершего несколько часов назад.

Переливание прошло без осложнений, и жизнь молодого инженера-самоубийцы была спасена. Так началось накопление уникального опыта по переливанию посмертной крови.

В упомянутой статье в газете «Правда» С. С. Юдин рассчитывал на неопценимую помощь, которую посмертная кровь может оказать в войне. «И если на нашу страну посягнет кто-нибудь и от мирного труда многим из нас придется перейти к защите своих пределов, бойцы нашей Красной Армии найдут еще один ресурс для излечения своих ран». Великая Отечественная война наступила, но предсказанию С. С. Юдина не суждено было сбыться. Причину этого я укажу позже. Через 20 лет в статье «Хирургия не на распутье» в цитате, которую мы уже приводили, он подчеркнул особую роль посмертной крови в изучении вопросов консервации крови вообще. В самом деле, с самыми первыми переливаниями изучался и вопрос продления сроков хранения крови. Каждый день продления крови нес новые тревоги и опасения перед переливанием. Я помню, как впервые была перелита кровь трехсуточной консервации в комнатном леднике больному, умиравшему от язвенного кровотечения. Переливание этой крови настолько восстановило состояние больного, что С. С. Юдин смог его оперировать и добиться выздоровления. В дальнейшем сроки консервации посмертной крови достигли одного месяца, и это несомненно повлияло на развитие методов хранения и консервации крови вообще.

В Институте имени Склифосовского была создана лаборатория посмертной крови. Вначале посмертная кровь, ее биологические свойства и химический анализ изучались М. Г. Скундиной и С. И. Баренбойм. В дальнейшем их сменили Е. Г. Цуринова и К. С. Симонян, а затем Г. А. Пафомов.

Сколь сложна и одиозна сама идея переливания посмертной крови, видно из прений ученых во время дискуссии по докладу С. С. Юдина в Академии медицинских наук СССР в 1953 г., т. е. когда за нашими плечами уже лежал опыт четвертьвековой давности и насчитывалось почти 30 т перелитой посмертной крови. Доклад С. С. Юдина на Президиуме АМН СССР касался трех тем: ваготомий, влияния гипноза на желудочную секрецию и переливания посмертной крови. Приведем краткие выдержки из выступлений, касающихся перелитой посмертной крови.

Член-корреспондент АМН СССР А. А. Багдасаров: «...Что касается переливания посмертной крови, то тут важен момент, о котором уже говорили. Иногда родственникам и больным неудобно говорить о том, что кровь, которую хирург собирается перелить, посмертная. С другой стороны, когда человек погибает и требуется до 2—3 л крови, чтобы его спасти, тут родных и

спрашивать нечего. Другое дело, если больному надо перелить 200 мл со стимуляционной целью. Тут может быть и не стоит применять посмертную кровь.

Посмертная кровь очень важна для изготовления лейкоцитарной массы. Ведь чтобы получить 200 мл ее, нужно использовать несколько литров цельной крови. У вас же можно получить десятки литров лейкоцитарной массы...

Сергей Сергеевич много лет новатор, у него много идейных научных врагов даже в самом институте имени Н. В. Склифосовского, и поддержка такого высочайшего учреждения, как наша Академия медицинских наук, для него необходима, и он этой поддержке вполне заслуживает...»

Действительный член АМН СССР Г. П. Руднев: «...В плане переливания посмертной крови нельзя не предвидеть тех затруднений, которые этот вопрос встретит сегодня, несмотря на то что за плечами докладчика 25-летний опыт научного изучения этого вопроса и свыше 26 т перелитой крови. Факты говорят о том, что при переливании посмертной крови число осложнений не больше, чем при трансфузии донорской. Но важно, что огромное значение имеет разница в свойствах крови, изъятой в первые минуты после смерти с предшествующей агонией. Изучение этих изменений показало нам, что чем длительнее агония, тем большая загрязненность посмертной крови и тем более резки дегенеративные изменения со стороны лейкоцитов. Возникает далее вопрос о степени кислородной насыщенности эритроцитов посмертной крови. Определяете ли вы ее?...»

Действительный член АМН СССР С. Е. Северин: «...В переливании посмертной крови по существу три проблемы: сохранение эритроцитарной массы, сохранение плазмы и сохранение крови. Как сохранить „белую кровь“. Могу попутно напомнить о „неспецифической“ сыворотке Н. Г. Беленького...»

Действительный член АМН СССР П. Г. Сергиев: «...Мы ежегодно используем 400 000 л крови, причем одна половина падает на профилактику и лечение инфекций, а другая на хирургические заболевания. Это значит, что мы имеем дело по крайней мере с 200 000 доноров, кровь которых таит опасность заражения гепатитом, а это самая большая опасность при использовании человеческой крови... особенно в тех случаях, где применяется плазма смешанная, от нескольких доноров. Поэтому было бы заманчиво перейти хотя бы в половине случаев на переливание посмертной крови; тщательное изучение ее возможно, а число доноров можно сократить за счет 40 000—50 000 умерших. Далее я хочу указать, что посмертная кровь может быть использована также для приготовления гамма-глобулина...»

Председатель акад. А. Н. Бакулев: «... Что касается переливания посмертной крови, я бы сказал, что лично для меня она представляет больше теоретический интерес... мы имеем возможность по-настоящему изучить ее именно в тех направлениях,

которые здесь назывались. С точки зрения практического использования, это будет видно после теоретической разработки. Что же касается перспективного использования, то, мне кажется, что оно мало перспективно, что со времени появления заменителей может быть и „живой“ крови будет достаточно и едва ли будет необходимость переливать посмертную кровь. Но изучать, несомненно, нужно...»

Как мы видим, в высказываниях столь авторитетных ученых, несмотря на огромный успешный опыт переливания посмертной крови, сквозит сомнение, а иногда и уверенность в том, что перспектива этого метода сомнительна. Примечательно, что такой точки зрения придерживались такие специалисты, как акад. А. Н. Бакулев, положивший начало операциям на сердце в нашей стране, и А. А. Богдасаров, главный гематолог и директор Центрального института переливания крови.

Что это — непонимание проблемы, косность? Отнюдь!

Суть вопроса состоит в том, что использование одной только фибринолизной крови не может решить проблему повседневного применения посмертной крови, поскольку процент скоропостижно скончавшихся едва достигает единицы. И С. С. Юдин, и я вполне отдавали себе в этом отчет.

В то же время основной контингент «поставщиков» посмертной крови составляют умершие после агонии. Таким образом, вопрос использования постагональной крови является ключевым с экономической точки зрения. В то же время нам было хорошо известно, что до открытия явления спонтанного фибринолиза в крови скоропостижно скончавшихся в общем числе трансфузий фигурировала и постагональная кровь, причем ее применение не влекло за собой каких-либо осложнений и в первую очередь токсических. Эта загадка стала еще более интригующей после того, как К. С. Симоняну вместе с Ю. М. Гальпериным и Н. М. Баклыковой удалось не только доказать токсичность крови больных с острым нагноительным процессом, но и выявить токсические начала такой крови. Как можно согласовать столь противоречивые факты?

Другим ключевым вопросом, явившимся непреодолимым препятствием к использованию посмертной крови в период Великой Отечественной войны 1941—1945 гг., было отсутствие знаний о том, можно ли считать наличие инфицированной раны свидетельством непригодности крови к трансфузии. Далее, поскольку с самого начала развития проблемы посмертной крови стоял вопрос об увеличении ресурсов крови, остро необходимы были поиски полноценных ее заменителей. Мне вместе с К. С. Симоняном пришлось разрабатывать и реализовать метод переливания гетерогенной сыворотки крупного рогатого скота. Как результат синтеза обеих проблем нам удалось составить своеобразный гибрид трансфузионной среды, где лечебная сыворотка играла роль плазмы крови, в которой находились эритроциты

посмертной человеческой крови. Эта трансфузионная среда ряд лет использовалась с успехом в хирургических клиниках Института имени Склифосовского для переливания. Как видим, упоминание в приведенной дискуссии акад. С. Е. Севериным о лечебной сыворотке явилось не случайным. Этот вопрос должен быть снова поставлен для обсуждения.

Таким образом, накопилось много вопросов, требующих разрешения и углубленных исследований, многие из которых являлись ключевыми. Поэтому, в то время как Г. А. Пафомов в Институте имени Склифосовского занимался дальнейшим изучением фибринолизной крови (от скоропостижно скончавшихся), Е. Г. Цуринова в Ленинграде и К. С. Симонян с К. П. Гутинтовой в Москве продолжали углубленные исследования постагональной крови.

Было потрачено много времени и усилий на рутинные биохимические, серологические, бактериологические и другие методы исследования. Следует подчеркнуть особую роль М. П. Голиковой, оказавшей неоценимую помощь в связи с координацией усилий исследователей. Результатом всех этих исследований и явилась настоящая монография, в которой читатель найдет ответ на поставленные здесь вопросы и вместе с авторами попытается переосмыслить некоторые установившиеся представления о крови вообще.

В книге вводится понятие о терминанте крови и о ее свойствах как реликтовой системы.

Две последние главы следует рассматривать в плане перспектив изучения, а также привлечения внимания исследователей к биофизическим методам исследований. Одна из глав посвящена исследованию скорости отдачи кислорода кровью с помощью метода полярографической кулонометрии, который, кстати, отвечает требованиям, поставленным в прениях акад. С. Е. Севериным (автор И. М. Эпштейн). В другой рассматриваются новые биофизические подходы в исследовании свертывающей системы крови (автор М. А. Розенфельд).

Полагаю, что настоящая монография привлечет внимание исследователей и будет способствовать скорейшему развитию проблем, связанных с переливанием посмертной крови.

Член-корреспондент АМН СССР
проф. Д. А. Арапов

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ



Драматическая история трансфузиологии позади. Переливание крови из опасного и волнующего еще в сравнительно недавнем прошлом события превратилось в обыденную повседневную процедуру, в пособие, без которого сегодня не может обойтись ни одно лечебное учреждение от районной больницы до крупного клинического стационара. Нет смысла перечислять обстоятельства, при которых переливание крови показано и даже необходимо. Область его применения практически не знает границ.

Давно прошло время, когда основным показанием к переливанию крови являлось массивное кровотечение и 1—2 л крови в неделю оказывалось достаточным для удовлетворения нужд стационаров неотложной помощи.

Сегодня, когда наличие палат интенсивной терапии и отделений реанимации в каждой городской больнице становится правилом, не терпящим исключения, когда экстракорпоральное кровообращение применяется не только в специализированных хирургических отделениях при операциях на сухом сердце, но и в лечебных учреждениях скорой медицинской помощи для целей реанимации и вспомогательной перфузии; когда установлены показания для проведения вспомогательной перфузии у терапевтических больных с острой легочной и сердечной патологией; когда обменные переливания крови стали привычным мероприятием при экзогенных интоксикациях и у новорожденных при угрожающем гемолизе; когда...

Есть ли надобность перечислять дальше? Сегодня необходимый запас крови для современной многопрофильной больницы исчисляется уже не единицами, а десятками литров. И ведь это сегодня! А завтра?

Наблюдающийся во всем мире рост производственного и особенно уличного и транспортного травматизма, следующий как

тень за техническим прогрессом, а также бурное развитие проблемы пересадки органов — все это не оставляет сомнений, что потребность в крови будет расти.

Каким образом можно удовлетворить эту потребность? Еще 20 лет назад до появления перечисленных выше новых задач казалось, что широкая сеть как платного, так и безвозмездного донорства решает все задачи. Но это только казалось.

Во всем мире ныне задача получения крови во все возрастающих количествах представляет большие трудности. В ряде зарубежных стран медицина от тактики платного донорства вынуждена перейти к тактике принуждения: преимущества в переливании крови из числа больных и пострадавших отдаются тому, кто имеет свидетельство о сдаче крови. Эта крайняя мера «разрядки напряженности» может оказать временный эффект, однако в условиях социальных и стихийных потрясений и она немедленно окажется несостоятельной. Таким образом, через 50 лет после решения проблемы переливания крови человечество снова стоит перед этой проблемой, но уже с иных позиций.

Принципиально может быть только два решения. Первое из них — это создание полноценного заменителя крови, т. е. инфузионной среды, обеспечивающей и дыхательную, и иммунную, и транспортную, и нутритивную, и все остальные ее функции. Задача сама по себе очень сложна не только потому, что точный состав всех ингредиентов крови еще неизвестен, но и потому, что к синтезу многих ее составляющих, в частности ферментов, еще не найдены даже подступы. Можно надеяться, что задача создания полноценного заменителя будет в конце концов решена, как, впрочем, и все задачи, стоящие перед человечеством, но было бы досадно оставлять разрешение проблемы получения необходимых количеств крови до решения проблемы ее заменителей. Поэтому сегодня реальным представляется второй подход — поиски дополнительных ресурсов крови.

Мы уже писали о причинах, по которым донорство не разрешает всех возникающих задач. Казалось бы, проблема на длительное время зашла в тупик. Однако изучение истории переливания крови дает основание считать, что тупик этот кажущийся. На этапе победоносного шествия трансфузиологии и донорства, вышедших, наконец, на широкую дорогу, с 1928 до 1932 г. начала оформляться в эксперименте и была реализована на людях идея переливания посмертной и так называемой утильной крови. Именно в эти годы Сергей Иванович Спасокукоцкий, заведовавший хирургическим отделением Центрального института гематологии и переливания крови, а вслед за ним и многие другие с успехом использовали в трансфузионных целях кровь, полученную при кровопускании у больных в состоянии уремии, эклампсии, гипертонического криза. Лечебный эффект оказался столь очевидным, что внимание врачей было обращено не столько на реципиентов, сколько на доноров.

Еще более разительным оказался эффект переливания посмертной крови. С. С. Юдин, впервые реализовавший в клинике идею В. Н. Шамова, показал, что кровь умерших скоропостижно и после длительной агонии оказывает не меньший лечебный эффект, чем утильная кровь. Более того, в эти же годы были установлены и некоторые преимущества посмертной и утильной крови. Благодаря фибринолизу, присущему крови скоропостижно скончавшихся, оказалось возможным ее хранение без стабилизатора и консерванта, причем, как правило, ее удавалось получить в достаточном количестве — до 2 л, что устраняло опасность обратного гемолиза, возникающего при смешении небольших порций крови разных доноров.

В монографии «Вопросы военно-полевой хирургии и переливания крови» (1960) С. С. Юдин пишет: «Современная наука на примере переливания посмертной крови дает четкий, яркий образчик торжества человеческих знаний и достижений, позволяющих одновременно решать сразу две задачи: спасти жизнь реципиентов, коим смерть угрожает иногда непосредственно, и сохранять часть «доноров», то есть те несколько литров крови, которые вместо того, чтобы разлагаться со всем умершим телом, снова заживут полной жизнью в руслах нового владельца, которому они приносят с собой энергию и жизнь не аллегорически, а в самом прямом буквальном смысле слова.

Делить смерть на доли! Это ли не восхитительно? Если нельзя спасти целое, то сохраним хоть часть. При этом не потому лишь, что часть эта жива и жизнеспособна, а потому, что с ее помощью можно уверенно спасать неминуемо обреченные жизни других людей.

Mors vitae prodest!» — заключает он латинской фразой, которая в свободном, но более точном смысловом переводе означает «смерть протягивает руку жизни».

Таковы были ободряющие результаты первых переливаний посмертной крови.

Известные преимущества были обнаружены и при использовании утильной крови. Так, вливание крови гипертоников оказывало более выраженный гемодинамический эффект, чем при трансфузии донорской крови.

С. И. Спасокукоцкий в «Проблемах гематологии и переливания крови» (1934) указывал на весьма яркое лечебное действие перелитой утильной крови («быстроту наступления эффекта и полноту его»). Он так характеризовал свою идею: «Уже это одно оправдывает применение „утильной“ крови. Успех переливания, по-видимому, не должен вызывать сомнений, и мы ждем от читателей сообщений об их опыте и критической проверки брошенных нами идей».

Как могло случиться, что столь успешно начатые переливания утильной и посмертной крови не получили дальнейшего широкого распространения? Почему сегодня донорство является

основным и по существу единственным источником получения крови, ибо количество фибринолизной крови сколько-нибудь существенного места в ресурсах не занимает?

Что касается утильной крови, это понятно: показания к кровопусканию настолько ограничены, что получаемые количества крови ни в коей мере не могут покрыть растущих потребностей в ней. И хотя теоретическое значение того, что утильная кровь обладает лечебным эффектом особой ценности было велико, незначительность ресурсов такой крови определила невозможность решения с ее помощью основной проблемы переливания крови. Сдерживающим моментом оказалось и психологическое отношение врачей к мысли о том, что переливается кровь больного человека. Еще большее значение имели эти соображения в реализации идеи переливания посмертной крови.

«В проблеме использования трупной крови, — писал С. С. Юдин, — имеется не одна, а две психологические задачи. Одна из них — это добыча самой крови и все те сложные душевные уравнения со многими таинственными неизвестными, которые касаются „донора“, другая, не менее значительная и гораздо более актуальная, касается реципиентов трупной крови, т. е. психологических соображений, возникающих в столь необычном деле. Конечно, надо признать, что переливание трупной крови является предложением необычайным, даже невольно почти инстинктивно пугающим и отталкивающим. Напрасно было бы это отрицать или оспаривать».

Таким образом, из трех практически в одно время развившихся источников получения крови один, а именно донорство, имел огромное психологическое преимущество. Казалось совершенно очевидным, что кровь здорового человека лучше, чем кровь человека больного, не говоря уже о крови умершего.

Если не считать этого психологического момента, то против использования утильной и посмертной крови не было решительно ни одного аргумента. И тем не менее этого оказалось достаточно, чтобы задолго до того, как вопрос был подвергнут научному исследованию, донорство победило безоговорочно и стало той столбовой дорогой, по которой переливание крови совершало свое триумфальное шествие. Как это часто бывает в науке (и не только в науке!), логика отступила перед эмоцией.

Это нашло свое отражение и в существующих инструкциях по изъятию и переливанию крови. Насколько категорично убеждение в том, что нельзя использовать кровь больного и трупную кровь, видно из приводимого ниже перечня ограничений, вводимых этими инструкциями.

Согласно «Инструкции о медицинском освидетельствовании, учете и порядке получения крови от доноров» от 6 мая 1969 г., противопоказаниями к донорству являются следующие заболевания:

1. Сифилис врожденный или приобретенный независимо от давности заболевания и результатов лечения.
2. Туберкулез (все формы).
3. Бруцеллез, туляремия, токсоплазмоз.
4. Малярия при имевшихся лихорадочных приступах за последние три года.
5. Инфекционный гепатит независимо от давности перенесенного заболевания и подозрение на вирусносительство (контакты, получавшие переливание крови или плазму).
6. Истощение, витаминная недостаточность.
7. Гипертоническая болезнь III, а также II стадии с явлениями нарушения мозгового кровообращения. Грудная жаба, атеросклероз (распространенный), кардиосклероз, эндартрит, гипотонические состояния, резко выраженная вегетативно-сосудистая дистония. Кроводача противопоказана, если систолическое давление выше 180 или ниже 100 мм рт. ст. или диастолическое выше 100 или ниже 50 мм рт. ст.
8. Эндокардит, миокардит, порок сердца в стадии суб- или декомпенсации.
9. Злокачественные опухоли.
10. Остеомиелит (острый или хронический).
11. Деформация костей, подозрительная на туберкулез или сифилис.
12. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, анацидный гастрит.
13. Острый и хронический холецистит. Острый и хронический гепатит, цирроз печени.
14. Нефрит, нефроз, все диффузные поражения почек.
15. Инфекционные болезни (кровь можно брать через 6 мес после выздоровления, но после брюшного тифа — через год, а после ангины и гриппа — через месяц).
16. Перенесенные операции по поводу удаления какого-нибудь органа (желудок, почка, желчный пузырь, селезенка, оба яичника, матка, рука, нога, глаз, щитовидная железа), а также по поводу злокачественной опухоли и эхинококка (лица, перенесшие другие операции и аборт, допускаются к даче крови через 6 мес при наличии выписки из истории болезни).
17. Острые и хронические воспалительные процессы в стадии обострения независимо от их локализации.
18. Выраженное нарушение функций желез внутренней секреции и явные нарушения обмена веществ.
19. Органические поражения центральной нервной системы и психические болезни.
20. Отосклероз, эмпиема придаточных пазух носа, озева, глухонемота.
21. Остаточные явления ирита, придоциклита, хориоидита, хориоретинита, аномалии развития, которые могут иметь в основе врожденный сифилис. Миопия свыше 5 диоптрий при резких изменениях глазного дна, миопия свыше 6 диоптрий при неизменном глазном дне, паренхиматозный кератит.
22. Распространенное поражение кожи воспалительного, особенно инфекционного и аллергического характера: псориаз, экзема, пiodермия, сикоз, красная волчанка, пузырьчатые дерматозы, трихофития и микроспория, фавус, эпидермофития, глубокие микозы и др.
23. Бронхиальная астма и другие аллергические заболевания.
24. Период беременности и лактации (кровь можно давать через год после родов, через 3 мес после лактации, через 5 дней после менструации).
25. Наркомания и алкоголизм.

Хотя это не оговаривается специально, упомянутая инструкция преследует две цели: защиту реципиента и защиту донора

Не входя в обсуждение второй части — защиту донора, которая с позиций этой книги заслуживает безусловного одобрения в самом расширенном толковании, скажем лишь, что наряду с бесспорными положениями (необходимостью исключения сифилиса, инфекционного гепатита, туберкулеза, злокачественных новообразований и т. д.) она содержит и ошибочные, например запрещение изъятия крови у лиц, страдающих острыми или хроническими воспалительными процессами, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и т. д.

Поскольку в инструкции не указано, в чьих интересах, донора или реципиента, накладываются эти ограничения, из нее вытекает невозможность использования трупной крови вообще, разве что за исключением крови погибших в катастрофе. Ведь если человек не погиб в катастрофе и тем не менее умер, то смерть, по-видимому, вызвана одним из заболеваний, упомянутых в приведенном перечне.

Еще определенной эта установка выражена во «Временной инструкции по заготовке трупных тканей и крови» от 2 января 1962 г. Приводим выдержку из соответствующего ее раздела, касающуюся противопоказаний.

а) Кровь и ткани можно использовать для трансфузий и пересадки только после судебно-медицинского исследования трупа с тщательным просмотром органов и сосудов с целью не пропустить инфекционное заболевание, новообразование, сифилис, туберкулез, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.

Заключение о причине смерти и найденных заболеваниях (патолого-анатомический диагноз) судебно-медицинский эксперт дает на специальном бланке.

б) Кровь признается негодной, если обнаружены новообразования (доброкачественные или злокачественные), туберкулез, язвенная болезнь желудка, изменения, связанные с различными инфекционными заболеваниями, в том числе болезнью Боткина, сифилисом, туберкулезом, катаральное воспаление дыхательных путей, пневмония, различные хронические воспалительные процессы, как-то: аппендицит, панкреатит и т. д.

в) Кровь признается также негодной, если у трупа обнаружено состояние после операции резекции желудка или какого-либо органа, если не известна причина операции (возможно, операция была произведена по поводу неоплазмы), если у судебного эксперта возникает подозрение о смерти от отравления (исключением является смерть от отравления этиловым алкоголем до 6%). Кровь утопленников непригодна, так как при утоплении происходит диффузия воды и планктона в кровь.

Приведенные положения теперь уже не оставляют никаких сомнений в том, что при соблюдении инструкции кровь может быть изъята для трансфузионных целей только у человека, скончавшегося скоропостижно среди полного здоровья. Кровь же умерших от хронических заболеваний после более или менее длительной агонии не должна извлекаться для целей переливания.

Инструкция не должна содержать обоснования и приводить аргументы в их пользу, но люди, составляющие инструкцию, обязаны их иметь. В данном случае дело обстоит иначе. Кроме

вышеупомянутых психологических факторов, аргументов против использования для трансфузий утильной и посмертной крови нет. Напротив, общеизвестны аргументы — о них уже было сказано — в пользу переливания утильной и постагональной крови. К счастью, они получены до того, как была сформулирована инструкция, накладывающая приведенные выше ограничения и тем самым фактически исключающая возможность получения последующих прямых доказательств полезности переливания посмертной крови — лечебного эффекта ее трансфузии.

В чем же причина того, что эти психологические факторы, вопреки уже накопленным фактам, смогли сыграть столь роковую роль в отношении к посмертной крови в аспекте трансфузиологии?

Причина ясна. В то время в посмертной крови не было необходимости, поскольку создаваемая и все более расширяющаяся сеть донорства практически покрывала все потребности в крови для лечебных целей. Состоявшийся выбор определил и главное направление научных исследований в специализированных учреждениях (Центральный, Ленинградский, республиканские институты переливания крови и т. д.). Не только теоретические кафедры высших учебных заведений у нас и департаменты крови за рубежом, но и широкий круг практических врачей неизменно принимали активное участие во всех пленумах ЦОЛИПК, в материалах и докладах которого фигурировали работы таких выдающихся отечественных хирургов, как С. С. Юдин, С. И. Спасокукоцкий, В. Н. Шамов, кстати производивший первое переливание крови с определением групповой принадлежности у нас в стране, Е. Л. Березов, П. А. Куприянов и др.

Наука, торопясь обеспечить решение таких насущных вопросов трансфузиологии, как поиски стабилизаторов и консервантов крови, определение показаний и противопоказаний к переливанию, изучение условий хранения крови, анализ причин и профилактика посттрансфузионных осложнений и т. д., сконцентрировала основные усилия на проблемах донорской крови. Проблеме посмертной крови почти не уделялось внимания, если не считать специальных исследований, посвященных свойствам фибринолизной крови, проводимых в стенах Института имени Н. В. Склифосовского.

Таким образом, выбор, сделанный практикой, определял и направление научных исследований.

Ситуация в целом весьма напоминает уже описанную С. С. Юдиным в книге «Вопросы обезболивания в хирургии» (1960):

«Заканчивая свой труд, мы предлагаем читателю попытаться мысленно перенестись в ту не столь уже отдаленную эпоху, когда хирургия не располагая другим методом обезболивания, кроме совета больному „думать о чем-нибудь другом“ (Maison-

пенге, цит. по Дитрихсу). После этого представим себе, что наука и человечество в качестве бесценного сокровища получили бы не общий наркоз, а спинномозговую анестезию. Легко себе представить, что это было бы за чудо, когда вместо диких криков в операционных зазвучали бы приветливые разговоры оперируемых со вспомогательным персоналом! Будучи единственным, метод быстро накопил бы огромные статистики, а вместе с тем параллельно шли бы обезвреживание и улучшение методики.

И вот, лет через 50 кто-то придумал усыплять для операции больных снотворными каплями, переводя их в бессознательное состояние и доводя их для этого до самой границы со смертью.

Целые поколения врачей, воспитанных и работающих всю свою жизнь при одной лишь спинномозговой и местной, проводниковой анестезии (каковая, разумеется, не могла бы не появиться в качестве упрощения метода для малых надобностей), с величайшим изумлением отнеслись бы к этому необыкновенному предложению. Но каково бы было их негодование, когда они пришли бы посмотреть, как некоторые падкие до новизны смельчаки стали удушивать своих больных парами снотворных, ядовитых, отвратительных жидкостей. Ведь их непривычным взорам представились бы те довольно обычные картины борьбы, крика, безумия больных, асфиксий, искусственного дыхания и прочего, к чему современные хирурги приучались со студенческой скамьи и что они стали потом вынуждены принимать как неизбежное во многих случаях. Много ли нашлось бы охотников перенять этот новый способ обезболивания? Долго ли продолжали бы его применение те, кто все-таки пошел на это? Наконец, много ли нашлось бы больных, которые бы допустили на себе подобные эксперименты, имея к своим услугам проводниковую анестезию?

Судьбе угодно было обратное. Спинномозговая анестезия опоздала появлением на полвека и встретила повсеместно хирургические школы, воспитанные на общем наркозе. Очень многие из этих хирургов решительно не желали „от добра искать добра“. Увы, достаточно много хирургов и теперь, когда спинальная анестезия, 25-летняя юбилярша, прочно заняла свое место в ряду других методов обезболивания, не хотят о ней и слышать. Вряд ли их в чем-нибудь переубедит и эта книга».

Воспользуемся тем же литературным приемом и представим себе на время, что реализация идеи посмертной крови была бы осуществлена на два десятилетия раньше переливания донорской крови. Как и в ситуации, описанной С. С. Юдиным, метод, будучи единственным, быстро накопил бы большую статистику, что неизбежно способствовало бы отработке его как в плане отбора возможных доноров, так и в отношении изучения специфики лечебного действия крови при различных заболеваниях и возможностей ее практического использования. Все это немед-

ленно заставило бы решить и организационные мероприятия по обеспечению необходимых ресурсов посмертной крови. По-видимому, они должны были бы идти по двум направлениям: с одной стороны, получение крови от скончавшихся скоропостижно вне стен лечебных учреждений и доставленных с улицы, с другой — получение крови умерших в стационаре.

Поскольку первый контингент относительно невелик и, по данным статистики, составляет не более 1%, скончавшиеся скоропостижно вне стационара могли бы быть сосредоточены через станцию «Скорой помощи» в одном из крупных лечебных учреждений (например, в Институте имени Н. В. Склифосовского, где это благодаря усилиям С. С. Юдина действительно произошло).

Получение же основного запаса посмертной крови от второго контингента, по-видимому, было бы целесообразно организовать в стационарах крупного или среднего масштаба, примерно на 600 коек, обслуживающих скорую помощь по хирургическому, терапевтическому, урологическому и гинекологическому профилю.

Чтобы понять, сколько крови можно было бы получить в год для трансфузионных целей в таком лечебном учреждении, мы произвели специальный расчет, используя данные Московской больницы скорой помощи № 53, касающиеся как анализа летальности, так и изучения бактериологических, серологических и других свойств крови, извлеченной у умерших в этой больнице.

Если с той же категоричностью, как это сделано в инструкции, но с большими основаниями постулировать пригодность постагональной крови (исключив кровь умерших от злокачественных новообразований, сифилиса, туберкулеза и инфекционных заболеваний, например гепатита), то расчет будет выглядеть следующим образом.

Результаты изучения материалов за 20 лет показали, что в таком стационаре умирает в год около 600 человек, в том числе примерно 50% от злокачественных новообразований. Если исключить умерших от злокачественных новообразований, а также тех, у кого в стационаре установлено наличие других указанных выше заболеваний, являющихся противопоказанием к изъятию крови, то число потенциальных доноров, согласно данным анализа летальности, составит примерно 250 человек.

Сознательно занижив цифру, заведомо ограничим себя условием, что более одного литра цельной постагональной крови получить от одного донора не представляется возможным. Однако, используя возможность промывания сосудистого русла с помощью специальных сред, рецепты которых мы изложим ниже, можно увеличить выход от каждого донора по крайней мере вдвое. В итоге лаборатория крови каждого такого стационара в год может иметь 250 л цельной и 250 л промывной крови.

Как это будет видно из данных, которые мы приведем в соответствующих главах книги, около 7% крови бракуется по бактериальному загрязнению, еще 13% — по серологическим показателям и примерно 4% — по обнаруженным на секции заболеваниям, которые не были установлены до смерти. Отняв эти 24% от изъятой крови, получим около 200 л годной для переливания посмертной цельной крови и столько же промывной.

Наши расчеты показывают, что для указанного стационара, работающего круглосуточно «на скорую помощь», количество крови, используемой для трансфузий в лечебных целях, не превышает 400 л в год.

Таким образом, шестисоткоечный стационар, постоянно используя полученную у себя посмертную кровь, может обеспечить свои основные потребности в крови.

Итак, при соответствующих организационных мероприятиях проблема ресурсов крови могла бы быть решена с помощью посмертной крови значительно легче и полнее, чем с помощью донорской крови. Если при этом широкие научные исследования и все увеличивающийся клинический опыт подтвердили бы успех первых сотен переливаний посмертной крови, проведенных под руководством столь смелого и блестящего ученого, каким был С. С. Юдин, то трансфузиология смело могла бы пойти по пути переливаний не донорской, а посмертной крови.

Если бы все это произошло за 20 лет до реализации идеи получения основных ресурсов крови путем донорства, т. е. изъятия ее у здоровых людей, к чему бы это привело?

Мы не в состоянии ответить на этот вопрос столь ярко, как это сделал С. С. Юдин. Нам не остается ничего иного, как продолжать его аналогию.

Представим себе, что было бы, если бы поколения врачей, воспитанные на переливаниях посмертной крови, имеющие четкие представления о том, какая именно посмертная кровь должна быть использована при тех или иных заболеваниях, и имеющие в своем распоряжении большие объемы крови от одного донора, постоянно пополняемый запас крови в своем собственном лечебном учреждении, если бы эти врачи однажды услышали о чрезвычайно странном предложении.

Какой-то прогрессивный реформатор медицины предложил бы всю огромную потребность в крови для трансфузии восполнять не за счет извлечения ее из тела умерших, а путем кровопускания . . . у здоровых людей, производимого без всяких к тому медицинских показаний. Для реализации этого предложения он рекомендовал бы организовать специальную службу с многочисленными учреждениями (которые можно было бы назвать «Станциями переливания крови»), оснащенными множеством различных лабораторий, огромным штатом сотрудни-

ков, извлекающих и исследующих извлеченную кровь, чтобы подтвердить пригодность ее для переливания.

После всего этого, получив заявки от всех лечебных учреждений местности, где произошла эта реформа и где, следовательно, отказавшись от собственных ресурсов посмертной крови, врачи оказались в роли просителя, упомянутые станции стали бы по возможности удовлетворять полученные заявки.

Как отреагировали бы врачи на это необычное предложение?

Их прежде всего ошеломила бы сама мысль, что, имея к своим услугам посмертную кровь, можно обескровливать здорового человека, пусть даже это не несет с собой непосредственной угрозы его здоровью. Их чрезвычайно озаботили бы непредсказуемые отдаленные последствия таких кровопусканий, к тому же производимых повторно. Если бы они узнали при этом, что реализация этого необычного предложения связана с ограничениями объемов изымаемой крови до 400 мл от одного донора и необходимостью использовать при сколько-нибудь массивных трансфузиях кровь от нескольких доноров, они удивились бы невежеству автора идеи, не понимающего опасности обратного гемолиза.

Далее перед ними возник бы вопрос, каким образом можно заставить или уговорить человека стать донором. Ибо какой здоровый и здравомыслящий человек, лишенный убеждения в том, что его кровь представляет единственную возможность спасти жизнь больного, согласился бы стать донором, твердо зная, что та же цель может легко быть достигнута переливанием посмертной крови?

И если бы врачам объяснили, что основным стимулом должна явиться материальная заинтересованность донора, неизбежно возник бы следующий вопрос: во что такая идея обойдется государству. Экономические расчеты затрат, необходимых на обследование и отбор доноров, денежную компенсацию, дополнительное питание, отгулы или прибавление дней к отпуску, на организацию системы службы крови со специальными станциями и пунктами по заготовке крови с многочисленным штатом и лабораториями, выявили бы астрономическую цифру расходов, не идущую ни в какое сравнение с затратами при получении посмертной крови.

Наконец, даже если игнорировать экономическую сторону вопроса, то отказ от собственных ресурсов посмертной крови в больнице и полная зависимость от станций переливания крови, которые в свою очередь зависят от лабильности доноров, обусловленной социальными, психологическими и случайными факторами, неизбежно привел бы к нарушению бесперебойности снабжения лечебных учреждений кровью со всеми вытекающими и хорошо знакомыми нынешним врачам последствиями.

После всего изложенного нет нужды доказывать, что предложение «прогрессивного реформатора» не могло бы вызвать у

врачей, десятилетиями воспитанных на переливаниях посмертной крови, ничего, кроме негодования.

Скажем вслед за С. С. Юдиным: «Судьбе было угодно обратное!».

Переливание посмертной крови появилось тогда, когда донорство как система утвердилось. Понадобилась новая ситуация, как та, которая сложилась ныне, чтобы проблема переливания посмертной крови вновь стала актуальной.

История естествознания знает подобные примеры, когда идея, пусть даже гениальная, реализовалась не сразу после ее появления, так как эпоха еще не подготовлена, чтобы ее принять. Достаточно вспомнить игрушечный парходик, который развлекал собравшуюся у бассейна римскую знать, открытие генетических законов Грегором Менделем, забытое на 90 лет, открытие Мигелем Серветом кровообращения за 100 лет до Гарвея и т. д.

Лишь когда открытие становится исторически необходимым, о нем либо вспоминают, либо открывают заново, часто несколько человек почти одновременно, так как идея теперь уже носится в воздухе.

Второе открытие посмертной крови еще не произошло. Читатель убедится в этом при чтении нашей книги.

К сожалению, изучение проблемы переливания посмертной крови ныне сталкивается с трудностями, которых не было прежде. В существующих инструкциях сформулированы условия, по существу исключающие возможность переливания постагональной крови, а следовательно, накопления широкого клинического опыта, который, как и прежде, является единственным решающим аргументом.

Поэтому в наших работах, результаты которых обобщены в настоящей монографии, мы были вынуждены идти по пути сопоставления имеющихся уже клинических данных с результатами исследований состава и функции посмертной крови, как фибринолизной, так и постагональной, а также с данными эксперимента, в котором изучалась эффективность ее лечебного действия.

Главная же задача этой книги состоит в том, чтобы доказать необходимость проведения дальнейших исследований, которые послужили бы достаточным основанием для пересмотра существующих инструкций и открыли бы дорогу к широкой клинической проверке лечебного эффекта посмертной крови.

НЕСКОЛЬКО СТРАНИЦ ИСТОРИИ



История переливания крови изобилует событиями, полными драматизма. Связь кровотечения с угасанием жизни всегда была настолько очевидна, а мысль о возвращении жизни вместе с вливанием в организм крови так естественна, что представляла собой как бы всеобщее знание.

В самом деле! Уже первобытный охотник мог наблюдать, как хищник, настигающий жертву в точном и пластичном прыжке, смыкая челюсти на шейных сосудах, добивается цели наиболее простым способом — вызывает кровотечение. Доисторический воин часто мог видеть смерть своих соплеменников или врагов от кровотечения, которое в считанные минуты уносило жизнь раненого. Он научился прижимать раны, блокируя кровотечение, и останавливать его с помощью настоев из трав.

Логическим развитием этих действий была мысль о возвращении крови в организм раненого.

Весьма возможно, что уже древние греки хорошо были знакомы с проблемой переливания крови на существовавшем в то время уровне развития медицины.

В «Метаморфозах» Овидий рассказывает о Медее, которая обращается к дочерям Пелея с такими словами:

«Quid nunc dubitatis inertes?
Stringite ait gladios veterumque haurite cruorem
Ut repleam vacuas juvenili sanguinae venas.
In manibus vestris vita est parentis...»

В первой стихотворной строке Медея упрекает женщины в том, что они стоят неподвижно, «словно остоленели». Подчеркивается необходимость быстрых, незамедленных действий. Во второй строке уже четко характеризуются действия, которые дочерям старца следует произвести: «Острым ножом вену вы вскройте скорее!» Превратив, таким образом, дочерей Пелея в своих ассистентов, Медея поясняет в следующей строке, что сделает она сама. «Кровь старика заменю я юною кровью». И снова

подчеркивает (последняя строка) необходимость решительных действий: «Жизнь отца находится в ваших же руках!»

Трудно представить, что все эти подробности, в которых отражены и показания к переливанию крови, и технические детали операции, просто плоды поэтического воображения, хотя, конечно, показания к переливанию крови в устах Меден звучат наивно. Однако эти наивные представления в той или иной форме пронизывают всю историю переливания крови.

Древние римляне были уверены, что кровь юноши возвращает молодость старцу. Поэтому дряхлые патриции припадали к ранам умирающих гладиаторов и, как вампиры, пили их кровь. Отзвук этих взглядов можно найти в высказываниях одного из основателей отечественной трансфузиологии А. А. Богданова, который в 30-е годы нашего века утверждал, что с помощью переливания крови можно возвращать энергию и гибкость жизненных проявлений, ослаблять старческое увядание и т. д.

Вера в целительные свойства крови основывалась на отдельных удачных попытках ее переливания, которые немедленно обрастали легендарными подробностями. Так, Дени и Эммерец, которым принадлежит слава первых трансфузиологов, перелили кровь ягненка буйно помешанному. По описанию А. М. Филомафитского (1848), больной затих и покрылся испариной, а затем, придя в себя, оказался в полном сознании. Об этом «исцелении» говорил весь Париж, и крови немедленно было приписано свойство излечивать сумасшествие.

Напомним читателю, что всего несколько лет назад психиатрия настойчиво пыталась добиться лечебного эффекта с помощью трансфузионного шока.

Другой пример чудесного исцеления приводит Sismondi в «Истории Итальянских республик в средние века» (1815). Автор рассказывает трагическую историю о некоем враче Исааке, который помог умиравшему папе Иннокентию Восьмому посредством переливания крови, изъятой у двух юношей — сыновей Исаака. Папе стало значительно лучше, но оба юноши умерли, поскольку кровопускание было слишком велико. Жена Исаака прокляла мужа, а он, разорвав на себе одежды, удалился в пустыню, где предавался вначале скорби, а потом размышлениям. Вернувшись через 40 лет домой, он сказал жене: «А кровь все же переливать надо!»

При попытке переливать животную кровь человеку число неудач значительно превышало число хороших исходов. Иногда это разрасталось в общественный скандал и судебное преследование, как это было с Дени (1667). В результате идея переливания животной крови человеку была скомпрометирована.

На смену переливания гетерогенной крови пришло переливание гомокрови (Bloudell, 1825). Вначале казалось, что это

разрешило проблему, но и здесь врачей ожидали не меньшие потрясения.

Так, акушер Вольф, который впервые в России в 1832 г. спас жизнь роженице, погибавшей от кровотечения, перелив ей кровь здорового человека, на протяжении последующих 10 лет потерял от переливания крови четырех женщин, находившихся в аналогичной ситуации.

Поразительно, что частые неудачи не остановили врачей, которые видели в переливании крови единственную возможность спасти больного, умирающего от кровотечения. И. В. Буяльский писал по этому поводу в 1836 г.: «Я с моей стороны думаю, и останусь в том убеждении, что операция переливания крови, позже или раньше должна войти в круг необходимых практических пособий и что путем опыта она, наконец, займет место наряду с прочими операциями, к которым прибегают в экстренных случаях, и принесет большую пользу». В 1846 г. И. В. Буяльский обратился письменно в Медицинский совет, спрашивая его мнения «насчет производства переливания крови в нашем отечестве», и получил ответ, что «таковая операция у нас не запрещена и при всяком данном к тому случае может быть предпринята».

Эта переписка получила широкую огласку и безусловно способствовала успешному развитию проблемы.

Однако настоящая история переливания крови начинается с того времени, когда проблема была поставлена на научную основу в результате открытия законов изогемагглютинационных свойств крови, нашедших свое окончательное выражение в общеизвестной схеме, предложенной Янским (1907). В России эта история начинается с 1921 г., когда В. Н. Шамовым были впервые выделены изогемагглютинационные сыворотки и начаты первые в стране переливания крови с учетом групповой принадлежности донора и реципиента.

Великая Октябрьская социалистическая революция послужила мощным толчком для развития трансфузиологии в России. Упомянутый выше врач А. А. Богданов с одобрения В. И. Ленина и при непосредственной поддержке Н. А. Семашко разработал проект создания Института гематологии и переливания крови, который был утвержден в 1926 г.

Так начался триумф советской службы крови и гематологии. Всего 4 года спустя, в 1932 г., на I Всесоюзном совещании учреждений службы крови и гематологии присутствовали уже представители от 51 филиала теперь уже Центрального института гематологии и переливания крови.

Именно в эти 4 года (1928—1932), т. е. на этапе победоносного шествия трансфузиологии и донорства, вышедших, наконец, на широкую дорогу, возникла, оформилась в эксперименте и была реализована на людях идея переливания посмертной крови.

рай, если можно так выразиться, ранами в организме, неизбежно поставит перед собой ряд вопросов.

Почему В. Н. Шамов, осуществив блестящий и неожиданный эксперимент на собаках, не произвел впоследствии ни одного переливания посмертной крови людям, хотя имел в своем распоряжении большую прогрессивную клинику и отработанный метод?

Почему из посмертной крови изучена более или менее полно лишь фибринолизная кровь, в то время как постагональная до настоящего времени, т. е. в течение почти 40 лет, оставлена без достаточного внимания?

По какой причине многочисленные переливания крови умерших после более или менее длительной агонии были заменены трансфузиями крови лишь скоропостижно скончавшихся?

Наконец, почему ныне, при наличии многочисленной сети институтов и станций переливания крови в нашей стране, посмертная кровь используется в трансфузионных целях лишь ограниченным числом учреждений?

Отвечая на эти вопросы, следует принять во внимание, что научный поиск носит порой извилистый, требующий впоследствии специального анализа путь и зависит от многих причин: от уровня науки и общественных условий, от характера, темперамента и психологической настроенности того, кто совершает этот поиск, от окружающих его людей и обстоятельств.

Рассмотрим проблему в перечисленных выше аспектах. Возникшая у В. Н. Шамова идея переливания посмертной крови была подготовлена предшествующим развитием науки. Уже к началу XX века было доказано, что отдельные органы и ткани переживают организм как целое и при восстановлении в них кровообращения способны функционировать. Особое значение имело то, что «оживить» удавалось органы не только здоровых животных, забитых кровопусканием или асфиксией, но и погибших от различных заболеваний, и, что очень важно, не только вслед за наступлением смерти, но и спустя 2—3 и даже 4 сут. при условии сохранения органа на льду. Заслугой отечественной науки является то, что это было показано не только на животных, но и на людях.

3 августа 1902 г. (дата, достойная, чтобы ее выделить особо) А. А. Кулябко «оживил» сердце трехмесячного ребенка, умершего от воспаления легких, изъятые из организма на 2-й день после смерти. Позже Н. П. Кравков (1922) продемонстрировал, что сосуды уха кролика при промывании их питательной жид-

костью могут функционировать неделями, и совместно с С. В. Аничковым «оживил» пальцы руки человека через несколько часов после смерти. И, наконец, в 1925 г. С. С. Брюхоненко «оживляет» голову собаки и получает возможность продемонстрировать свой ошеломляющий метод на 3-м Всесоюзном съезде физиологов (1928).

Таким образом, к моменту, когда В. Н. Шамоу начал свои опыты, факт переживания органов и возможность восстановления их функций был установлен. Более того, эти данные уже легли в основу первых попыток осуществления трансплантации. Широкую известность к этому времени получили исследования Carrel по длительному переживанию тканевых культур с размножением клеток в искусственных условиях и блестящие операции В. П. Филатова — пересадка трупной роговицы больным.

Уже одно перечисление этих далеко не полных сведений достаточно отражает тот общий уровень науки, который был достигнут в области, где работал В. Н. Шамоу.

Однако была и другая область научных исследований, развитие которой оказало непосредственное влияние на открытие. Речь идет о трансфузиологии, и не кто иной, как В. Н. Шамоу (об этом мы упоминали выше) много и плодотворно в ней работал. Благодаря его работам совместно с Н. Н. Еланским, исследованиям коллективов, руководимых А. А. Богдановым в Москве и А. Н. Филатовым в Ленинграде, к этому времени переливание крови стало возможным в широкой сети практических лечебных учреждений.

Таким образом, идея В. Н. Шамова о переливании посмертной крови родилась на стыке двух проблем — трансплантологии и трансфузиологии.

Но было еще одно исключительное по важности обстоятельство социального плана, повлиявшее на судьбу этого открытия. Оно состояло в том, что советская наука получила полную независимость от влияния церкви, которая неизбежно осудила бы переливание живым людям крови умерших и наложила бы на метод свой запрет. Метод переливания посмертной крови в то время мог, таким образом, получить развитие лишь в Советской России, где наука после Великой Октябрьской социалистической революции приобрела полную независимость от догмата.

Церковь, как русская православная, так и католическая, до сих пор хранит по этому поводу враждебное молчание. Лишь однажды официальное лицо церкви выступило с положительной оценкой возможности переливать кровь от умершего живому. В первые месяцы после второй мировой войны настоятель Кентерберийского собора, выдающийся борец за мир, впоследствии лауреат Ленинской премии за укрепление мира между народами, Хьюлетт Джонсон посетил Институт имени Склифосовского. В книге отзывов он оставил следующую запись:



Владимир Николаевич
Шамов.

«... какое величие кроется в идее, что еще живущая кровь мертвого человека переливается еще живому, страдающему по ней. С тем большим желанием хочу и я, чтобы после моей смерти и моя кровь была использована с той же целью ...»

Приступая к своим экспериментам, В. Н. Шамов прежде всего стремился выяснить, насколько справедливы существовавшие представления о наличии в крови погибшего животного трупных ядов. Кроме того, его интересовало, сохраняет ли жизнеспособность трупная кровь, циркулирующая в организме реципиентов.

Эксперименты, поставленные на 51 собаке, были направлены на решение вопроса о токсичности и жизнеспособности трупной крови. В. Н. Шамов показал, что трупная кровь, извлеченная в ближайшие часы после смерти животного, не токсична и, будучи введена в сосудистое русло обескровленного животного, возвращает его к жизни. Одновременно было показано, что эритроциты трупа через 10—11 ч после смерти вполне жизнеспособны и могут выполнять свою физиологическую роль совершенно так же, как выполняют ее эритроциты в живом организме.

В то время как В. Н. Шамов ставил свои опыты, С. С. Юдин уже довел до технического совершенства резекцию желудка как при хронической язвенной болезни, так и в острых случаях прободения язвы или при язвенном кровотечении. В то время методов консервации крови еще не существовало: либо переливалась свежеситратная кровь, либо производилось прямое переливание крови от донора. Количество такой крови не могло



Сергей Сергеевич Юдин.

быть большим, а введение крови от разных доноров грозило опасностью обратного гемолиза. Между тем для успешного проведения операции на фоне массивной кровопотери и продолжающегося язвенного кровотечения требовалось до двух и более литров крови, ибо только при этом условии удавалось вывести больного из постанемического синдрома.

Сообщение В. Н. Шамова на III Всеукраинском съезде хирургов (1928) об эксперименте с трупной кровью поразило С. С. Юдина именно потому, что в использовании посмертной крови крылось решение двух задач сразу — получения достаточного количества крови и отсутствия опасности обратного гемолиза.

Как рассказывал нам С. С. Юдин, после доклада оба ученых обменялись мнениями и В. Н. Шамов снова подтвердил свою точку зрения, что посмертная кровь может быть использована как трансплантационная ткань, однако применение ее может стать необходимым только в военное время. С. С. Юдин возразил, что такая необходимость есть в Институте имени Склифосовского с его обширным контингентом больных, нуждающихся в переливаниях больших доз крови. На это В. Н. Шамов заметил, что кому же как не С. С. Юдину и осуществить этот метод.

Конечно, и В. Н. Шамов, и С. С. Юдин понимали, что кровь является единственной средой в организме, которая за-

ключает в себе одновременно черты и органа, и ткани, но В. Н. Шамова она интересовала в первую очередь как трансплантируемая ткань, в то время как С. С. Юдин видел в ней преимущественно трансфузионную среду.

Сергей Сергеевич Юдин обладал бурным темпераментом и большой склонностью к немедленному практическому осуществлению новых прогрессивных идей. Однако, вернувшись в Москву и обдумав в деталях идею переливания трупной крови, он неожиданно столкнулся с непредвиденными препятствиями. Первой трудно преодолимой преградой явилась необходимость определения реакции Вассермана у умершего. В течение 18 мес С. С. Юдин искал пути и способы быстрого определения реакции Вассермана, но ранее 4 ч (вместо суток) ответа дать не могли, а при отсутствии в те годы способов длительной консервации крови и такой срок считался огромным.

Кроме того, были еще и размышления морально-этического плана, о которых уже говорилось выше.

Много лет спустя, касаясь первого переливания трупной крови больному, С. С. Юдин писал: «Бывают действия, которые только тогда можно защищать, когда они удаются. И если победителей не судят, то сомнительные деяния, если они не удаются, бывает очень трудно оправдать. Когда идут на рискованное дело, необходимо, чтобы оно удавалось!»¹.

Произвести первое переливание посмертной крови помог случай. 23 марта 1930 г. в Институт имени Склифосовского был доставлен 33-летний больной, перерезавший с целью самоубийства сосуды левого локтевого сгиба. Кровь была взята от трупа 60-летнего мужчины, доставленного в институт с тяжелой пневмонией в предагональном состоянии и скончавшегося через 18 ч после поступления при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности. Пострадавшему было перелито 400 мл трупной крови, и был получен хороший терапевтический эффект.

Таким образом, по выражению С. С. Юдина, первое переливание удалось. Удалось и 7 последующих, о которых он доложил все в том же 1930 г., на IV съезде хирургов Украины. Съезд в своей резолюции отметил целесообразность переливания трупной крови в практической хирургии.

Последующие 3 года переливание посмертной крови как от скоропостижно скончавшихся, так и от умерших после более или менее длительной агонии стало повседневной операцией в Институте имени Н. В. Склифосовского. Трудности возникали лишь в связи с тем, что проблема консервации крови в ту пору еще не была окончательно разрешена и цитратную кровь старались использовать в ближайшее время после изъятия. В свя-

¹ Вопросы военно-полевой хирургии и переливание посмертной крови. М., 1960, с. 368.



Арсений Васильевич
Русаков.

зи с этим с 1933 г. стали заготавливать только кровь скоропостижно скончавшихся.

Дело в том, что в 1933 г. сотрудниками С. С. Юдина — М. Г. Скупдиной, А. В. Русаковым и А. А. Бочаровым — было открыто явление фибринолиза посмертной крови, состоящее в том, что кровь скоропостижно скончавшихся, изъятая в банку без консерванта и вследствие этого полностью свернувшаяся, спустя 24—48 ч хранения «развертывалась», т. е. разжижалась, и вновь становилась пригодной для использования. Кровь же, изъятая после смерти, наступившей вследствие более или менее длительной агонии, этим свойством не обладала.

Это открытие оказало своеобразное влияние на проблему. С одной стороны, оно способствовало ее развитию, с другой (в более позднее время) — затормозило его.

Обнаружение способности крови скоропостижно скончавшихся к спонтанному развертыванию облегчило становление метода благодаря возможности бесцелитратной заготовки консервированной крови. Неразвернувшуюся посмертную кровь браковали как непригодную. Такая постановка вопроса привела к тому, что о первых успешных переливаниях любой крови (и от людей, скоропостижно скончавшихся, и от умерших после агонии), которых было более 200, забыли, а успешный результат этих трансфузий был приписан только тем случаям, когда вводили кровь, подвергшуюся спонтанному фибринолизу.

Но С. С. Юдин об этом помнил. Он отлично понимал, что такое отношение к «трупной» крови затормозит развитие проб-



Мария Генриховна
Скундина.

лемы в целом, ибо ресурсы крови умерших после агонии неиссякаемы по сравнению с количеством, получаемым от скоропостижно скончавшихся. Но он сознательно не препятствовал укоренению этого мнения, так как был убежден, что скептицизм общественного мнения научных кругов станет плотиной на пути к попыткам использовать кровь умерших после агонии как трансфузионную среду. Как он представлял возможность преодоления этой трудности, мы скажем дальше.

Чтобы выделить кровь скоропостижно скончавшихся терминологически в отдельную группу и тем самым расчистить путь для изучения крови умерших после агонии, К. С. Симонян в 1950 г. предложил называть первую «фибринолизной», поскольку этот термин довольно четко определяет ее особенности¹. В монографии Д. А. Арапова и К. С. Симоняна «Лечебная сыворотка Н. Г. Беленького в клинической практике» (1957) кровь скоропостижно скончавшихся называлась фибринолизной уже без оговорок, а монография Е. Г. Цуриновой (1960), много лет заведовавшей лабораторией посмертной крови в Институте имени Склифосовского, издана под этим названием. В. Н. Шамов принял термин «фибринолизная кровь» с удовлетворением, что нашло отражение в названии его статьи «Возник-

¹ См. Монографию Н. Г. Беленького «Видовоноспецифическая сыворотка». «Наука», 1950. Клиническая глава.



Аркадий Алексеевич
Бочаров.

новение идеи переливания крови от трупа и дальнейшие перспективы применения фибринолизной крови» (1958). На 12-м Международном конгрессе по переливанию крови в Москве (1969) термин «фибринолизная кровь» звучал обыденно в заглавиях докладов и сообщениях докладчиков. С. С. Юдин не возражал против этого термина, как он объяснил нам, по трем соображениям: во-первых, термин «фибринолизная кровь» довольно точно отражает ее свойства; во-вторых, В. Н. Шапов уже принял этот термин; и, наконец, в-третьих, термин введен в литературу и несомненно закрепится в ней по причине, высказанной выше, и тут уже ничего не поделаешь.

Однако С. С. Юдин выразил опасения, что фиксация внимания на «фибринолизной крови» поведет к эффекту, обратному тому, что ожидали, — кровь умерших после агонии может показаться не стоящей внимания исследователя. Он потребовал от нас обещания «вместе расхлебать кашу, которую сами заварили», и довести изучение постагональной крови до логического конца. Он настоял, далее, на том, чтобы термин «трупная кровь» был заменен на термин «посмертная кровь», включающий таким образом, два понятия: фибринолизная и агональная кровь. Термин «трупная» казался ему слишком отпугивающим и поэтому некорректным. По этой причине уже значительно позже, после смерти С. С. Юдина, в 1963 г., директор Ленинградского института переливания крови А. Н. Филатов посоветовал нам тер-



Марина Петровна
Голикова.

мин «агональная» заменить на «постагональная», чтобы не создавалось ложного мнения, будто кровь изымается из сосудистого русла еще агонирующего больного.

В настоящей книге мы и будем пользоваться тремя терминами. П о с м е р т н о й кровью мы будем называть кровь вообще умерших людей, кровь скоропостижно скончавшихся — ф и б р и н о л и з н о й, кровь умерших после более или менее длительной агонии — п о с т а г о н а л ь н о й ¹.

С. С. Юдин писал: «... Я абсолютно убежден, что кровь можно брать не только из тел внезапно умерших и дающих гарантированный фибринолиз, но также и у значительного контингента тел после смерти с более или менее длительной агонией». Более того, он считал, что факт болезни еще не может являться препятствием для использования посмертной крови, что она (эта кровь) может даже обладать особыми специфическими положительными качествами и «если „утильная“ кровь ... успешно используется для трансфузий, то почему же не воспользоваться всей кровью таких больных в случае их смерти?»

¹ В этой дальнейшей работе огромная роль принадлежит М. П. Голиковой, которая взяла на себя вопросы координации исследований и на протяжении многих лет после смерти С. С. Юдина принимала активное участие в разработке проблемы.



Сергей Иванович
Спасокукоцкий.

Внезапная смерть помешала С. С. Юдину довести до конца задуманное. Вопросы переливания постагональной крови так и не получили своего завершения.

Волею судеб та же участь постигла и другое замечательное открытие — использование в трансфузионных целях так называемой утильной крови. Мы уже говорили о том, что эта идея принадлежит С. И. Спасокукоцкому. Источником утильной крови являлись больные, которые независимо от характера заболевания нуждались в кровопускании. Широко использовалась кровь, изъятая у больных гипертонической болезнью, у страдающих уремической комой, пневмонией, эклампсией и т. д. За 1932 г. в клинике С. И. Спасокукоцкого из 85 произведенных трансфузий 59 были осуществлены с использованием утильной крови и лишь 26 — донорской. В 1933 г. в течение 6 мес утильная, или «случайная», кровь была изъята по лечебным показаниям у 68 больных с перечисленными выше заболеваниями, и во всех случаях она использовалась для гемотрансфузий.

Столь активное использование утильной крови С. И. Спасокукоцким и другими сторонниками этого метода (М. А. Державец, 1935; Д. М. Гроздов, 1934, и др.) объяснялось тем, что, по их мнению, не отличаясь от донорской крови по числу и характеру посттрансфузионных реакций, утильная кровь давала специфический лечебный эффект.

Эти данные согласуются с результатами наблюдений В. М. Когана-Ясного (1939), который, занимаясь много лет

изучением гипертонической болезни, пришел к выводу, что в сыворотке крови гипертоников находятся гуморальные вещества, стимулирующие сердечную деятельность, а также повышающие артериальное давление у животных. Эти вещества стойкие и сохраняют свойства в сыворотке до 3 мес.

Основываясь на этих данных, Я. К. Воронов и Р. Л. Спивак (1941) использовали для трансфузий кровь людей, болеющих вегетативными формами гипертонической болезни. Эти авторы нашли, что такая кровь, перелитая больным с аддисоновой болезнью, повышает артериальное давление, стойко изменяет характер сахарной кривой, которая из плоской становится диабетической. Они показали далее в биологическом опыте на сердце теплокровных, что такая кровь действует возбуждающе. Авторы горячо рекомендуют переливание крови больных гипертонической болезнью реципиентам с сердечной слабостью, при коллапсе и шоке различного генеза и т. д.

Более стойкий, чем при переливании донорской крови, гемодинамический эффект был отмечен при трансфузии уремической утильной крови. Специальный эксперимент, проведенный на кроликах, показал, что «уремическая кровь никакой токсичностью для реципиента не обладает» (П. Н. Веселкин, Л. М. Капица, 1963). Авторы указывают, что их данные согласуются с результатами исследований Пашутина и Веселова, которые показали, что ни одно из веществ, находящихся в уремической крови, даже будучи взято в количестве, значительно большем, чем общее содержание его в крови страдающих уремией, не вызывает отравления, типичного для последней.

Перечень подобных работ можно было бы продолжить, но уже и приведенных достаточно, чтобы оценить несомненную полезность утильной крови. И тем не менее утильная кровь, как и постагональная, не получила широкого распространения. О причинах этого мы уже говорили. Укажем здесь лишь, что ретроспективная оценка утильной крови сегодня необходима, если на обсуждение вновь выносится вопрос о целесообразности использования ресурсов постагональной крови.

Как будет видно из дальнейшего изложения, и по составу, и по свойствам утильная кровь мало чем отличается от постагональной. В обоих случаях мы имеем дело с кровью больного человека, а условной границей, разделяющей эти два вида крови, является констатация смерти.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСМЕРТНОЙ И ДОНОРСКОЙ КРОВИ



В начале книги мы уже говорили о том, что в силу исторически сложившихся обстоятельств одним из реальных путей исследования возможности использования посмертной крови является сопоставление клинических данных, полученных ранее при переливаниях посмертной (в том числе постагональной) крови, с результатами тщательного лабораторного исследования ее свойств, в частности тех, которые отличают ее от донорской. Такое сопоставление возможно и целесообразно лишь при педантичном и скрупулезном исследовании особенностей каждого из перечисленных видов крови, которое позволило бы выявить, насколько существенны различия, если они обнаруживаются.

Следует предупредить читателя, что от этого пути он не может ждать (как не ждали и авторы этой книги) столь быстрых и эффективных выводов, какие были сделаны на заре применения посмертной крови в клинических условиях. Раньше, чем такое сопоставление может быть предпринято, должна быть проведена большая черновая работа, единственной целью которой является получение строго объективных данных, позволяющих нарисовать портрет каждого из исследуемых объектов. Это тем более важно, что до сих пор систематические исследования постагональной крови не проводились. Имеются лишь единичные публикации, касающиеся ее бактериальной загрязненности и токсичности (С. С. Юдин, 1960; Д. А. Арапов, З. Н. Ступина, 1961), содержания в ней сахара (М. Г. Скундина, 1940), дыхательных свойств и способности эритроцитов к окислительно-восстановительным процессам (Г. А. Пафомов, 1967), а также ряд наших публикаций, материалы которых вошли в эту книгу.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ

Поскольку скоропостижная смерть чаще всего застигает человека врасплох, вряд ли следует ожидать каких-либо существенных изменений в морфологическом составе фибрино-

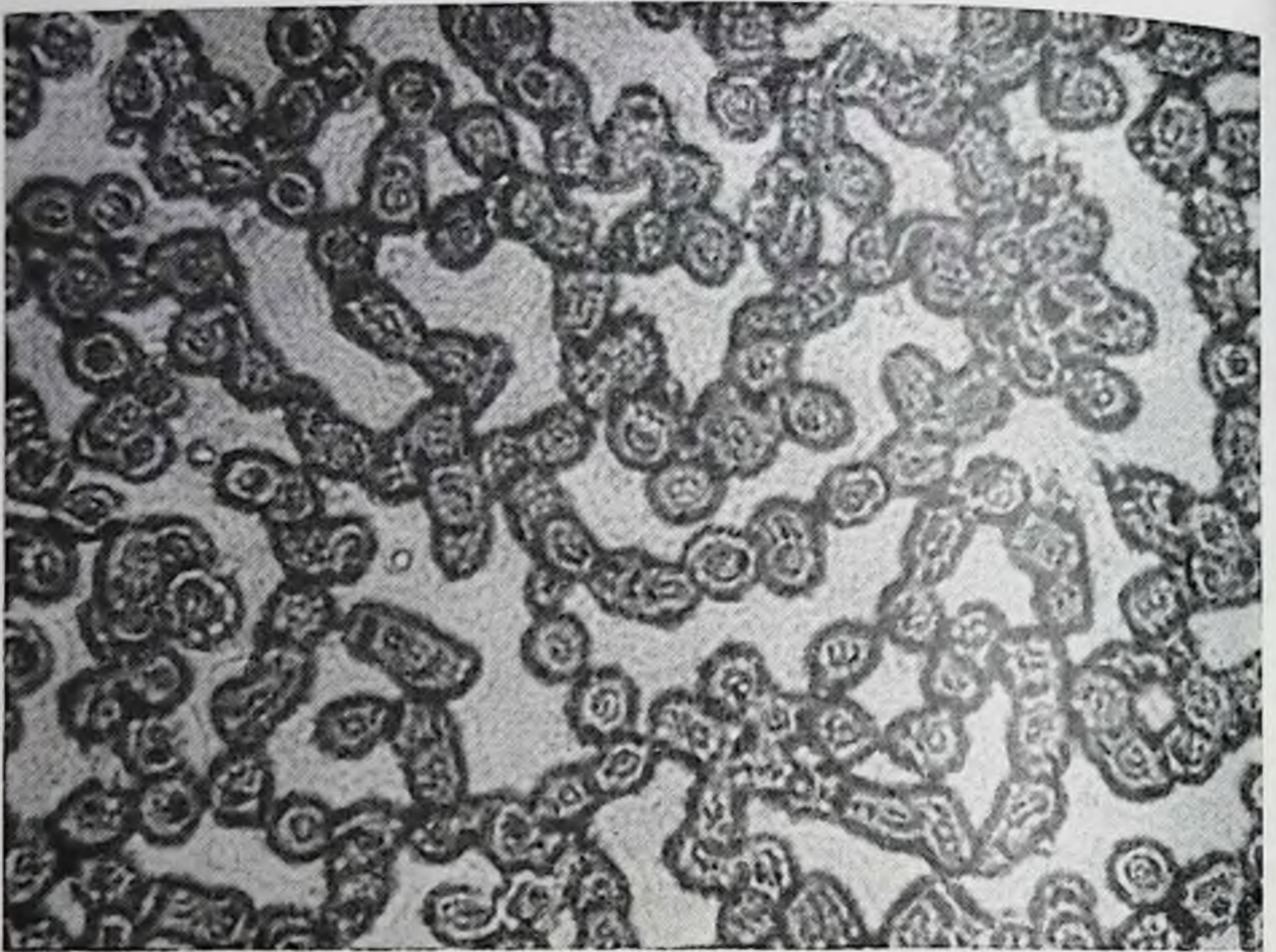


Рис. 1. Эритроциты фибринолизной крови на 5-е сутки хранения.

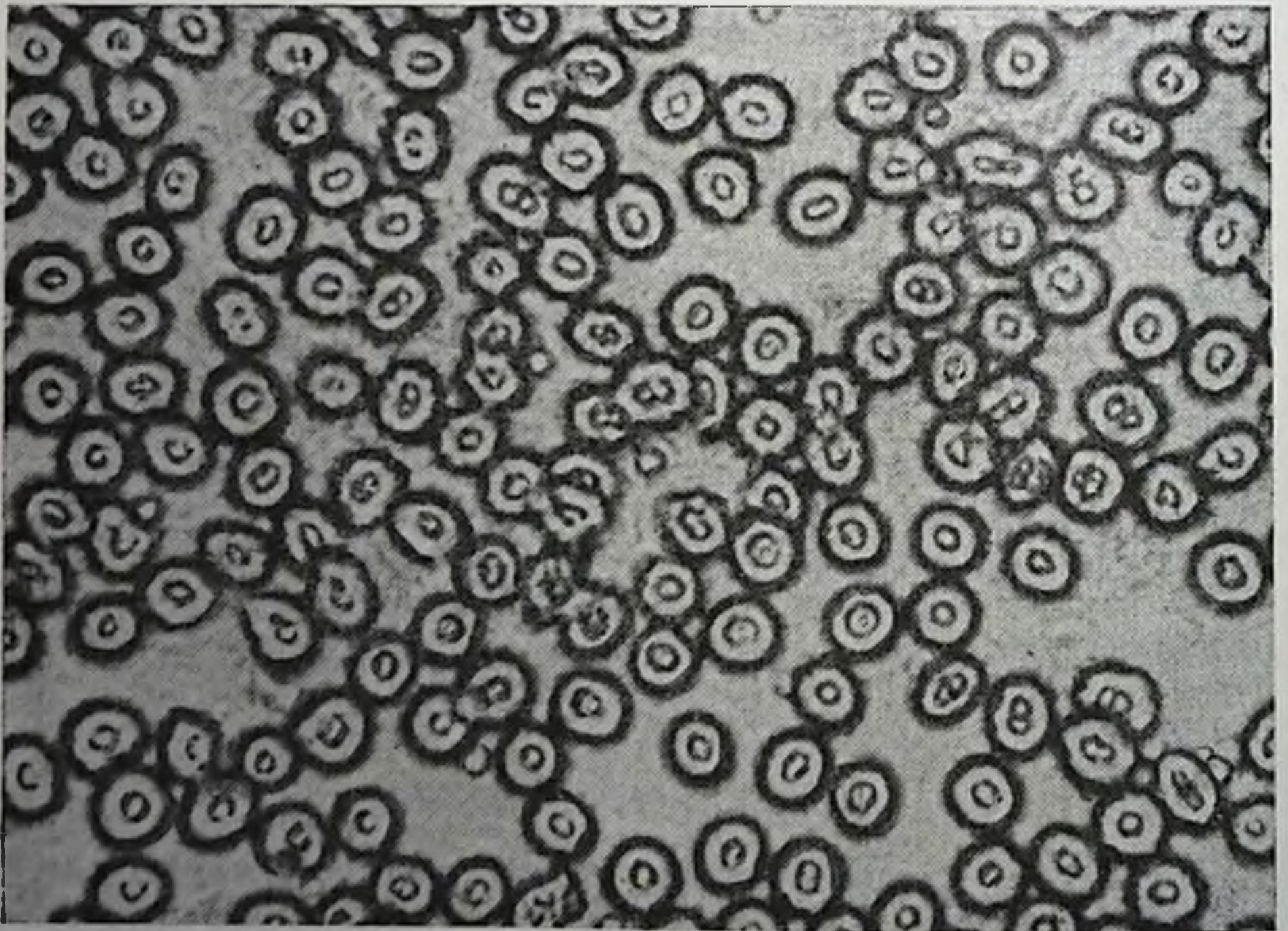


Рис. 2. Эритроциты постагональной крови на 5-е сутки хранения.

лизной крови по сравнению с донорской. Постагональная кровь, напротив, несет на себе печать предшествующих заболеваний различного генеза, и поэтому мы вправе думать о наличии значительных изменений ее морфологии. По этой причине рассмотрим морфологическую характеристику фибринолизной и постагональной крови отдельно.

Исследуя морфологию крови скоропостижно скончавшихся, М. Г. Скундина (1940) пришла к выводу, что в этом плане донорская и фибринолизная кровь идентичны (рис. 1, 2).

Таблица 1

Паспорт фибринолизной крови

Показатели	Кровь цельная (средние значения)	Промывная (минимальные значения)			
		физиологический раствор		лечебная сыворотка	
		1-е промывание	2-е промывание	1-е промывание	2-е промывание
Гемоглобин, %	68	35	22	32	16
Эритроциты	4 406 000	2 540 000	1 940 000	2 151 000	1 470 000
Лейкоциты	6 900	3 245	1 615	2 810	2 400
Гематокрит	42/58	64/30	81/19	66/34	86/14
Общий белок, г%	8,60	2,90	0,50	6,50	6,66
Альбумины, г%	5,32	1,94	0,34	3,25	3,18
Глобулины, г%	3,28	0,96	0,16	3,25	3,48
Белковый коэффициент	1,62	2,00	2,10	1,00	0,90
Остаточный азот, мг%	38	32	30	35	36
Сахар, мг%	27	175	125	764	925
Хлориды, мг%	575	643	500	572	617

В табл. 1 приведены наши данные о составе фибринолизной крови, как цельной, так и после промывания физиологическим раствором, относящиеся к 1960 г. (Е. Г. Цуринова).

Из таблицы следует, что цельная фибринолизная кровь по морфологическому составу вполне удовлетворяет требованиям, которые предъявляются к донорской крови. В крови, полученной после первого промывания сосудистого русла физиологическим раствором, все показатели снижены почти в 2 раза, что объясняется разбавлением цельной крови. Это обстоятельство не должно смущать врача, поскольку кровь после первого промывания сосудистого русла безусловно оказывает лечебное действие, что и явилось поводом к широкому использованию ее в хирургических клиниках Института имени Н. В. Склифосовского.

Имеются и другие данные об использовании разбавленной солевым раствором крови в целях трансфузии. По мнению И. Р. Петрова, такая смесь является ценным кровозамените-

лем и Ленинградский институт переливания крови реализовал эту идею, выпуская в трансфузионных целях солевую смесь № 3 с добавлением 10% донорской крови (так называемая жидкость Петрова).

О клинической ценности смеси, состоящей из 10—20% крови и 90—80% «физиологического» раствора, сообщил и Ф. М. Голуб. С. П. Павленко на основе своих наблюдений пришел к выводу, что малые дозы крови в физиологическом растворе ($\frac{1}{7}$ часть крови и $\frac{6}{7}$ физиологического раствора) превращают инфузионную смесь в коллоидный раствор. При трансфузии такого раствора у больных происходит мобилизация крови из кровяных депо, улучшаются гемодинамические показатели, повышается внутренний обмен и окислительные процессы, стимулирующие гемопоэз.

По сравнению с другими коллоидными растворами фибринолизная кровь первого промывания имеет преимущества, так как она не требует добавления белковых ингредиентов.

Этого нельзя сказать о фибринолизной крови второго промывания, что видно из табл. 1. Все показатели этой крови значительно снижены. Естественно, возникает вопрос, нельзя ли ее обогатить, если в качестве промывной жидкости использовать не физиологический раствор, а полноценную белковую среду. В период изучения свойств лечебной сыворотки (1948—1950) мы применяли ее с этой целью и полученную смесь с успехом использовали в клинике.

Как видно из табл. 1, жидкость, получаемая при промывании сосудистого русла лечебной сывороткой, в несколько раз богаче альбуминами и глобулинами, чем получаемая при промывании физиологическим раствором, и, следовательно, представляет собой трансфузионную среду значительно большей биологической ценности.

Служба крови в настоящее время располагает рядом препаратов, содержащих в той или иной форме белок, соли и другие ингредиенты, полезные в трансфузионном аспекте, и нет сомнений, что любой из них может быть использован как промывная среда при извлечении добавочного количества крови из сосудистого русла.

Изменения свободного гаммаглобулина в плазме цельной и промывной фибринолизной крови при ее хранении в зависимости от сроков ее взятия, изученные С. В. Рыжковым с соавт. (1966), свидетельствуют о том, что в первые 12 часов после смерти как цельная, так и промывная кровь по своему морфологическому составу является полноценной трансфузионной средой, сохраняющейся в течение 15—20 суток хранения.

Для изучения морфологического состава постагональной крови нами была использована кровь, полученная от 97 умерших. Изъятие крови производилось в первые 2—6 ч после смерти и лишь в одном случае — через 7 ч 30 мин.

Полученные данные, распределенные по группам заболеваний, представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, в группе умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно инфарктов миокарда (36 человек), морфология крови по показателям приближалась к донорской. Исключение составила лишь лейкоцитарная реакция, которая у 7 умерших превышала 10 000, а у 2 достигла 20 000 и 23 000. Последнее, по-видимому, было вызвано наличием осложнений — плевропневмоний.

Таблица 2

Морфологические показатели постагональной крови

Группы заболеваний	Число умерших	Гемоглобин (г%)	Гематокритное число	Количество эритроцитов	Лейкоцитарная реакция	Характер лейкоцитарной формулы
Сердечно-сосудистая	36	10,8—16,3	31—48	3 750 000—6 000 000	5 000—6000 (лишь у 7 превышала 10 000, а у 2 достигала 23 000)	От нормальной до значительного сдвига влево с появлением токсической зернистости
Воспалительная	32	7,2—11,3	20—33	2 900 000—3 400 000	12 000—20 000	Резкий сдвиг влево, появление токсической зернистости
Урологическая	26	10,0—14,0	28—41	3 100 000—4 800 000	5 800—16 800	От нормальной до значительного сдвига влево
Кровотечения	3	4,4—6,8	12—19	1 800 000—2 550 000	4 100—8 300	Без существенных отклонений

В группе умерших от воспалительных заболеваний органов брюшной полости, осложнившихся перитонитом (32 человека), основным отличием постагональной крови явилась высокая лейкоцитарная реакция, достигавшая 18 000—20 000, сопровождавшаяся в ряде случаев резким сдвигом влево и наличием токсической зернистости.

Значительное число (26) составили умершие от заболеваний мочевой системы. Хотя воспалительный компонент, например при пиелонефрозе, играл определенную роль в развитии необратимых изменений в почке, все же медленно нарастающая уремия обусловила длительность фазы умирания, что и послужило поводом сосредоточить данные об этих умерших в особую группу.

пу, выделив их из предыдущей. Особенности этой группы были большой разброс в лейкоцитарной реакции, большое количество эритроцитов и менее постоянное снижение гематокритного числа.

И, наконец, у 3 больных, умерших от желудочно-кишечного кровотечения, несмотря на массивные переливания крови, отмечалось низкое содержание гемоглобина в крови и отсутствие существенных отклонений в лейкоцитарной реакции.

Из табл. 2 видно также, что во всех группах, за исключением 3 человек, погибших от кровотечения, наблюдались изменения в лейкоцитарной формуле.

Подсчет лейкоцитарной формулы, произведенный нами в 97 образцах постагональной крови, выявил изменение соотношений клеточных элементов. Так, в 63 образцах мы отмечали полное исчезновение эозинофилов, в 51 — уменьшение числа лимфоцитов на 17—5%, а в 27 — увеличение их на 37—66%. В 72 образцах постагональной крови установлено увеличение палочкоядерных форм на 6—47%, а в 14 случаях — появление юных форм, миелоцитов и даже миелобластов.

При изучении историй болезни выяснилось, что у 16 из 97 умерших кровь для клинического анализа была взята последний раз за 5—18 ч до смерти.

В связи с этим оказалось возможным проследить, как сказались смерть на морфологических показателях (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные морфологические показатели крови до и после смерти

Фамилия больного	Сроки изъятия крови	Количество гемоглобина		Число эритроцитов		Лейкоцитарная реакция	
		до смерти	после смерти	до смерти	после смерти	до смерти	после смерти
Ч.	3 ч	32	40	2 150 000	2 760 000	10 900	12 200
Д.	4 ч 20 мин	72	80	4 200 000	5 600 000	9 800	11 400
К.	2 ч 30 мин	79	84	4 200 000	4 600 000	9 000	9 700
Я.	2 ч 30 мин	81	93	5 000 000	5 900 000	6 300	7 000
М.	5 ч	78	83	4 000 000	4 900 000	8 900	10 000
С.	3 ч 30 мин	68	72	5 200 000	5 400 000	9 300	11 000
М.	4 ч	72	78	5 600 000	6 000 000	8 200	10 000
К.	7 ч 30 мин	40	42	3 000 000	3 200 000	10 000	12 000
Л.	4 ч 30 мин	68	74	3 650 000	3 800 000	14 100	15 000
Г.	3 ч	78	85	4 100 000	4 400 000	9 300	10 100
Е.	2 ч 30 мин	56	61	2 800 000	3 200 000	12 000	12 100
Н.	3 ч	64	68	3 300 000	3 600 000	11 200	12 000
Я.	4 ч 30 мин	60	68	3 000 000	3 300 000	6 800	7 000
П.	5 ч	66	72	3 400 000	3 850 000	7 200	8 000
К.	6 ч 30 мин	54	59	2 600 000	3 000 000	4 100	4 500
Ш.	6 ч	48	55	2 150 000	2 600 000	5 300	6 000

Данные табл. 3 заслуживают внимания. В крови, изъятой в ближайшие 2—7 ч после смерти, наблюдается четко выраженная тенденция к сгущению крови: увеличено количество гемоглобина, а также число эритроцитов и лейкоцитов. Создается впечатление, что сгущение обусловлено выходом из сосудистого русла, лишенного жизненного тонуса, жидкой части крови.

Заканчивая рассмотрение морфологической характеристики посмертной крови, абстрагируемся от диагноза и от тех изменений в постагональной крови, которые мы вывели из сравнения ее с периодом, предшествующим смерти, и взглянем на приведенные выше показатели как на морфологический паспорт крови. Мы увидим, что фибринолизная кровь удовлетворяет тем требованиям, которые предъявляются к донорской крови. Что касается постагональной крови, то в ней мы видим либо обычное содержание гемоглобина, либо сниженное. Отклонением в постагональной крови в морфологическом плане является также повышение лейкоцитарной реакции и сдвиг формулы влево.

Изложенные данные вполне соответствуют ожиданиям клинициста, наблюдавшего за динамикой морфологических изменений крови в течение болезни, а иногда и агонии. Однако оценка отмеченных изменений может быть двойной. С одной стороны, их можно трактовать как проявление патологических сдвигов самой крови в результате болезни, с другой — как обогащение крови средствами защиты. Решение этого вопроса не может быть осуществлено без изучения других показателей крови. К изложению этого вопроса мы и перейдем.

ГРУППОВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ

Причины возникновения групповых различий у человека до настоящего времени остаются неизвестными, однако несомненно, что антигенно-серологическая дифференцировка уходит корнями в глубь многовековой эволюции.

Установившиеся в процессе длительной эволюции, эти особые группы закрепились наследственностью и передаются потомству. Огромное разнообразие факторов внешней среды привело к многообразию возникновения биохимических антигенных структур, но остается неясным, насколько закончен этот процесс. По-видимому, основная антигенная структура человека более или менее стабильна, а изменениям подвергаются вторичные факторы, отражающие гибкие механизмы защиты от влияний постоянно меняющегося окружающего мира. Стабильность основной антигенной структуры подтверждается работами Candela (1936) и Boyd (1938), которые доказали полную идентичность групповой антигенной дифференцировки современного человека и мумифицированных тканей людей, умерших более 5000 лет назад.

К гибким же механизмам защиты следует отнести различные варианты в подгруппе А: А₁, А₂ (Landsteiner, 1930), А₃ (Fischer, Hahn, 1935; Friedenreich, 1936), А₄ (Gammelgaard, Mogenssen, 1940), А₅ (Amzel, 1940). Но это еще не все. Schiff (1927) установил наличие особого специфического антигена О, находящегося в эритроцитах I группы крови, а Morgan и Watkins (1948) показали наличие антигена Н, содержащегося в эритроцитах человека всех групп крови. В 1927 г. Levine и Landsteiner при помощи иммунных сывороток открыли антигены М и N, а затем и их варианты (М₂ и N₂). В дальнейшем были обнаружены антигены системы P, S, В₂, В₃. Не меньшее практическое значение приобрела новая система групповых антигенов — резус (Winer, Landsteiner, 1940).

Таким образом, в настоящее время следует считаться с возможностью существования многих вариантов не только агглютиногена (А₁, А₂, А₃, А₄, А₅, А_x и т. д.), но и других агглютиногенов.

Сохраняется ли стабильность изогемагглютинирующих свойств крови после смерти?

А. П. Осипова-Райская (1927), специально занимавшаяся изучением этого вопроса, показала, что до 4—6-го дня после смерти, а в отдельных случаях даже до 32-го дня изогемагглютинационные свойства сохраняются полностью. Schiff (1927) также утверждает, что после смерти групповая принадлежность крови остается неизменной.

Из работ этих авторов следует, что утрата иммунологических свойств крови возникает вместе с гибелью крови как ткани. К этому же выводу еще в 1923 г. пришли В. Н. Шамов и Н. Н. Еланский. Они показали, что кровь чрезвычайно стойко сохраняет свою специфическую агглютинирующую способность, не меняющуюся даже после ее замораживания, высушивания, прорастания и загнивания.

Важно было уяснить, имеются ли различия в стабильности изогемагглютинирующих свойств крови живого и умершего человека. С этой целью мы произвели проверку групповой принадлежности крови, изъятой у живого человека и у умерших (как скоропостижно, так и в результате агонии) после воздействия на нее такого сильного повреждающего агента, каким являются ультразвуковые колебания.

Кровь в количестве 200—250 мл переливали в специальную колбу, которую помещали в ультразвуковой генератор. Чтобы избежать нагрева крови, был смонтирован металлический футляр, в который вставлялась колба, а промежуток между ними заполнялся снегом, препятствовавшим нагреванию крови. Серия порций крови подвергалась ультразвуковому воздействию при частоте колебаний 500, 1000 и 1500 Гц в минуту. Озвучивание крови производилось в течение 5 мин и после 10-минутного перерыва повторялось вновь 1—5 раз. После каждого сеанса

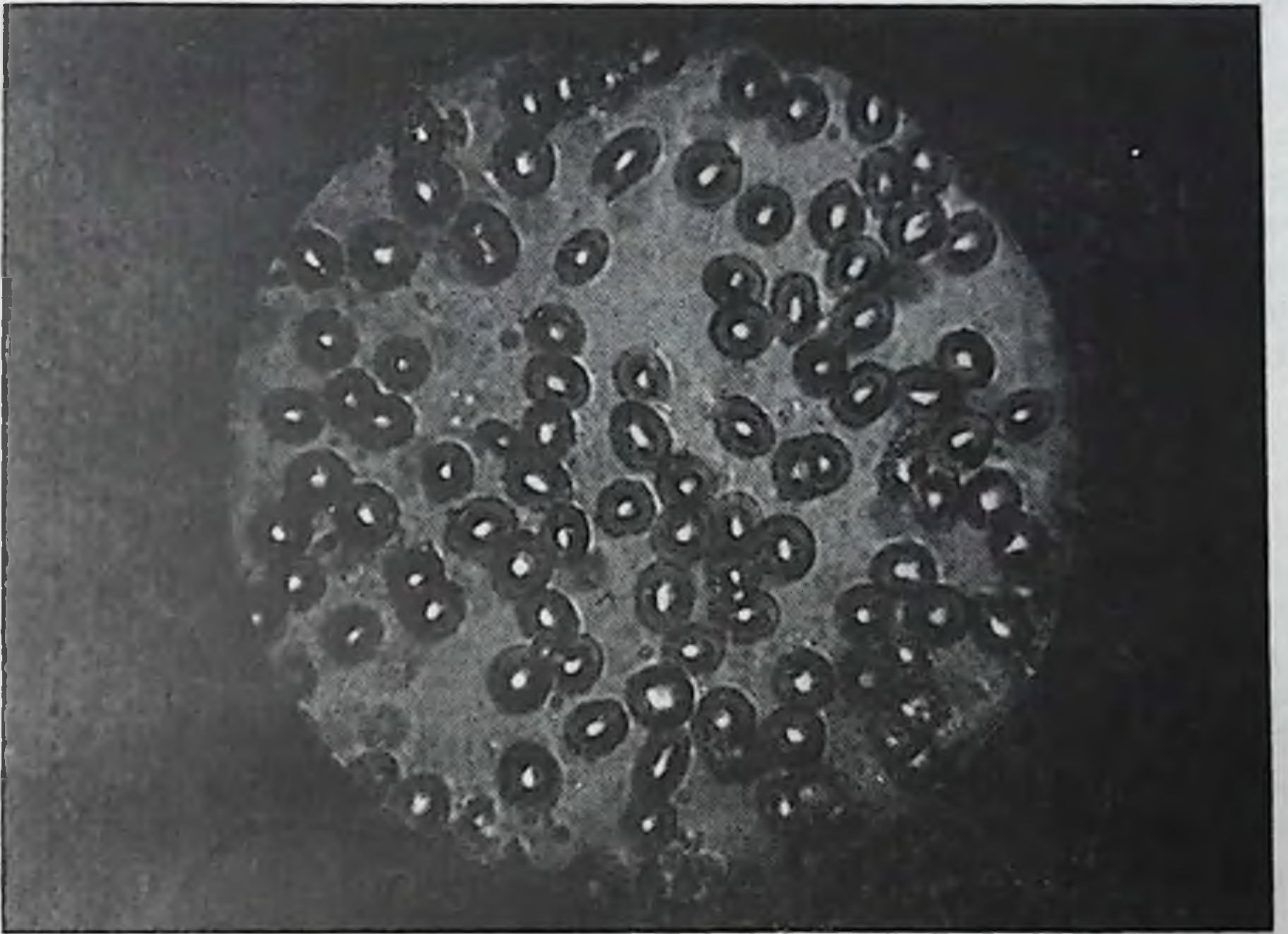


Рис. 3. Мазок крови до озвучивания.

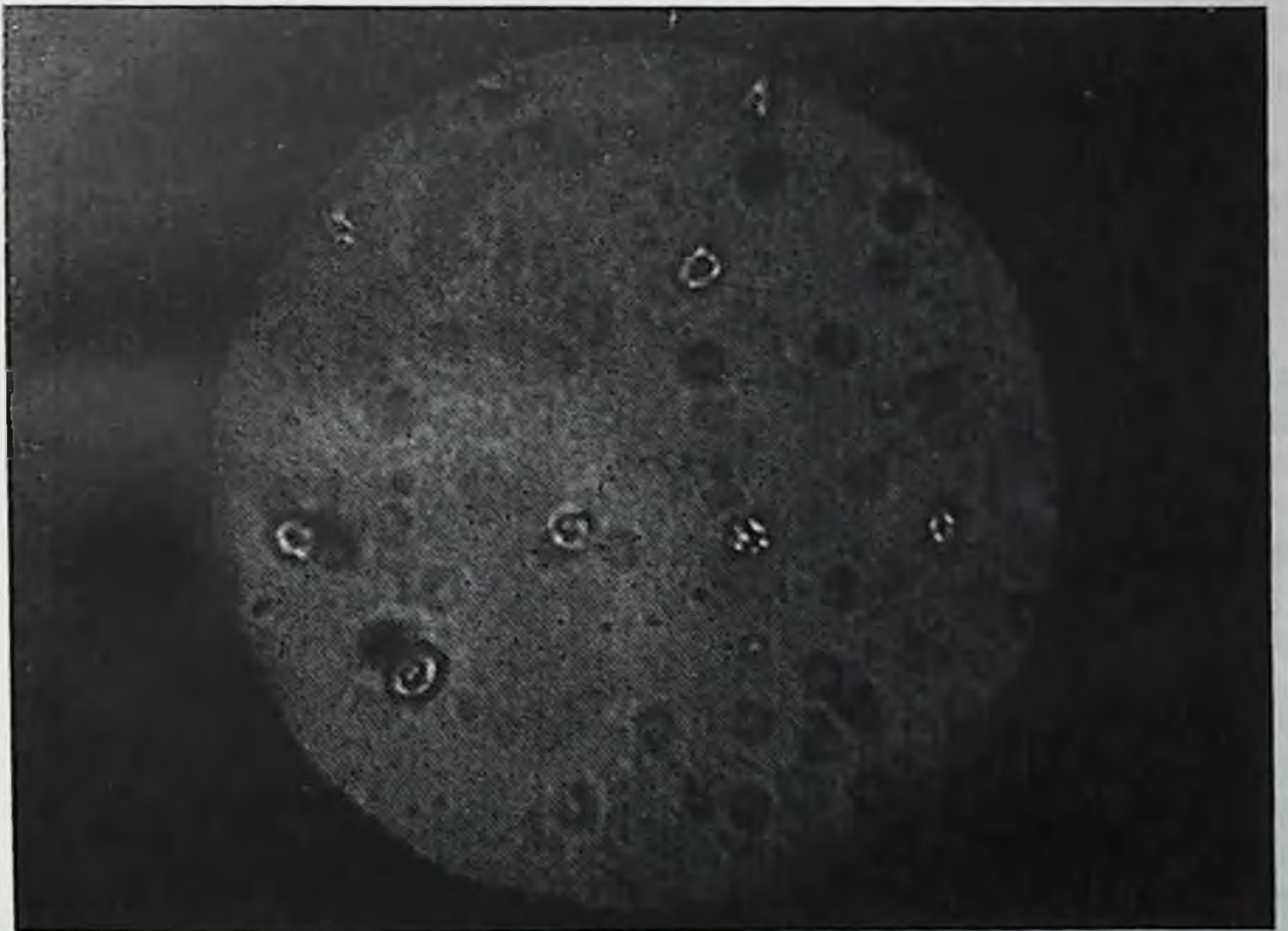


Рис. 4. Мазок крови после 5-минутного озвучивания в ультразвуковом генераторе с частотой колебаний 1500 Гц/мин. Видны одиночные, резкотравмированные эритроциты.

озвучивания мазок крови подвергался микроскопическому изучению и одновременно проверялась групповая принадлежность крови. Результаты опыта представлены на рис. 3, 4.

Как видно из рисунков, столь сильное разрушающее воздействие, каким является ультразвук с частотой колебаний 1000 Гц в минуту, не меняет антигенной структуры эритроцитов даже в случае их полной гибели. Однако и при тотальном гемолизе группу крови удастся установить по стандартным эритроцитам.

Изложенное приводит к логическому заключению, что распределение посмертной крови по групповой принадлежности не отличается от такового в крови людей. В табл. 4 приведены соответствующие данные, подтверждающие этот вывод.

Таблица 4

Сравнительная частота групповой дифференцировки донорской, фибринолизной и постагональной крови (в процентах)

Группа крови	Частота группы крови (%)		
	донорская	фибринолизная	постагональная
0(I)	33,5 ¹	33,1 ²	34,0 ²
A(II)	37,5	39,8	36,5
B(III)	21,0	21,6	21,6
AB(IV)	8,0	5,5	7,9

¹ Данные А. И. Розанова.

² Наши данные.

Анализ сортировки крови по признаку Rh-принадлежности показал, что и здесь между донорской и посмертной кровью нет существенных различий.

Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований приводят нас к заключению, что групповая дифференцировка как донорской, так и посмертной крови является стойкой иммунологической особенностью. Она сохраняется в течение всей индивидуальной жизни и после смерти и не меняется не только после замораживания, высушивания, прораствания и загнивания, но и под воздействием столь сильного разрушающего агента, каким является ультразвуковое воздействие.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Главным очагом инфекции при разложении трупа является желудочно-кишечный тракт, откуда микроорганизмы распространяются прежде всего на близлежащие органы и ткани. Кровь же, изымаемая из сосудистого русла, полностью изливается из системы верхней и нижней полых вен и не выводится из портальной системы и малого круга кровообращения. Этот факт, как указывал еще С. С. Юдин (1960), исключает возмож-

ность инфицирования крови из кишечника в первые часы после смерти. Simmonds и Collum (1928) доказали наличие жомов печени, за счет которых и осуществляется изолированность крови брыжеечных сосудов. Позднее это подтвердил в эксперименте А. В. Русаков (1960), который при введении различных красок в кровь портальной системы не получал соответствующего окрашивания в крови, истекающей из системы полых вен. Из сказанного следует, что стерильность крови нарушается лишь к тому времени, когда инфицируются ткани тех органов, от которых оттекает кровь.

Для выяснения вопроса о сроках инфицирования М. Х. Костюков (1927) произвел бактериологические исследования различных тканей и органов животных в разное время после их гибели, меняя условия хранения трупа. По его данным, кровь в сосудах трупа остается стерильной около 20 ч. Однако ряд факторов способен резко изменить этот срок. Так, при температуре хранения трупа около 0°C стерильность сохраняется в течение 10 сут. Уже при температуре 18°C стерильность тканей нарушается через 24 ч, сохраняясь лишь в костях и костном мозге. Иными словами, чем выше температура, тем быстрее развиваются процессы гниения и создаются условия для проникновения и распространения инфекции.

А. Н. Лебедева (1965) считает, что ткани трупа сохраняют свою стерильность в течение первых 48 ч. Однако большинство исследователей ограничивают время заготовки и крови, и тканей первыми шестью часами после смерти (Е. А. Абальмасов, 1966; В. И. Карташев, 1964).

Если этот срок и можно расширить при использовании таких тканей, как кожа, кости, хрящи, то, как показали работы А. А. Бочарова и наши данные, чем раньше изъяты кровь и ткани из организма после его смерти, тем меньше опасность ее инфицирования.

Специальные исследования были проведены сотрудниками С. С. Юдина и изложены им в работе «Вопросы военно-полевой хирургии и переливания крови» (1960). Результаты отчетливо показали, что при своевременном изъятии фибринолизной крови (до 6 ч после смерти) опасность ее инфицирования минимальная. Наблюдавшееся в 1,5% случаев (на 1698 посевов) прораствание изъятой крови, судя по характеру микрофлоры, было обусловлено загрязнением во время изъятия.

Таким образом, бактериальная загрязненность фибринолизной крови в процентном отношении незначительна и при тщательном соблюдении асептики при заборе ее может быть сведена к минимуму.

Последующий контроль за прорастванием хранимой в соответствующих условиях фибринолизной крови, как это принято и для донорской, практически исключает возможность использования в целях трансфузии загрязненной крови.

Если для фибринолизной крови опасность бактериального загрязнения связана в основном с условиями ее изъятия, то для постагональной крови (в частности, при смерти от воспалительных заболеваний) эта опасность кажется настолько большой и несомненной, что многие трансфузиологи не допускают и мысли о возможности ее использования. Однако сомневаться в такой точке зрения позволили С. С. Юдину первые сотни переливаний посмертной крови, когда явление фибринолиза еще не было установлено, и кровь изымалась в стабилизатор без учета наличия или отсутствия агонии. Все эти переливания посмертной крови как и от скоропостижно скончавшихся, так и после агонии прошли без осложнений. А ведь если бы вышеупомянутое опасение было справедливо, то переливание заведомо инфицированной крови умерших от воспалительных заболеваний должно было бы неизбежно вызвать осложнения.

Эти предположения С. С. Юдина были подтверждены в работе Д. А. Арапова и З. Н. Ступиной (1961), которые подвергли бактериологическому контролю кровь, полученную от 133 умерших в агонии различной длительности от явно неасептических и заведомо септических заболеваний. В число исследований вошли 52 умерших от травм, 38 — от сердечно-сосудистых заболеваний, 35 — от различных воспалительных заболеваний, 8 — от прочих заболеваний. Из посевов крови от 78 умерших, у которых на секции были обнаружены различные очаги инфекции (перитонит, ангина, воспалительные процессы в легких, септический эндокардит, тромбоз кишечника и т. д.), только в одном случае наблюдался рост сапрофитных микробов.

Нами также был осуществлен бактериологический контроль крови, полученной от 54 умерших после длительной агонии. Как и предыдущие авторы, мы использовали методику посева, принятую для бактериологического контроля донорской крови.

Посевы крови производились на среду Китта — Тароцци, полужидкую среду Клодницкого и сахарный бульон, выдерживались в термостате при температуре 37°C в течение 10 дней на среде Китта — Тароцци и 5 дней на остальных средах.

Основные заболевания, приведшие больных к гибели, и время, прошедшее с момента смерти до времени забора крови, приведены в табл. 5.

В табл. 5 указано лишь основное страдание, приведшее больного к смерти, или основная локализация болезненного процесса (например, заболевание сердечно-сосудистой системы) и не указаны осложнения и сопутствующие заболевания, а на патологоанатомическом вскрытии мы редко встречали умерших, основное заболевание которых не осложнялось или не отягощалось хотя бы 1—2 сопутствующими, зачастую воспалительного или некротического характера. Однако из 54

Таблица 5

Результаты бактериологического исследования постагональной крови в зависимости от причины смерти и сроков изъятия крови

Причина смерти	Число случаев	Срок, через который был произведен забор крови						Результаты бактериологического исследования		
		от 2 до 3 ч	от 3 до 4 ч	от 4 до 5 ч	от 5 до 6 ч	от 6 до 7 ч	от 7 до 8 ч	кровь оказалась стерильной	из крови высеяны	
									E. coli	вульгарная флора
Заболевания сердечно-сосудистой системы	26	13	5	5	1	1	1	25	1	
Почечная недостаточность	13	8	1	4				12	—	1
Разлитой перитонит (вызванный перфорацией кишечника на почве заворота, тромбоза, перфорации желчного пузыря, аппендикса, желудка, кишечника, панкреонекроза)	11	4	6	1				9	—	2
Некупирующийся приступ бронхиальной астмы	1	1						1	—	—
Тотальная пневмония	1	1						1	—	—
Сахарная болезнь	1		1					1	—	—
Гиперцефрома	1			1				1	—	—
Всего . . .	54	27	13	11	1	1	1	50	1	3

образцов крови, проведенных на стерильность, рост микробов был обнаружен лишь в 4 случаях, причем рост патогенной культуры выявлен лишь однажды (*Escherichia coli*). В остальных 3 образцах крови обнаружен рост вульгарной флоры, что позволяет предположить инфицирование во время забора крови. Таким образом, и по нашим данным можно заключить, что кровь, изъятая из системы полых вен, в первые 6 ч после смерти, как правило, остается стерильной, если даже болезненный процесс, приведший к смерти, носит явно неасептический характер.

Не установлено какой-либо связи и между длительностью агонии и бактериальной загрязненностью крови, что видно из табл. 6.

Таким образом, как и фибринолизная, постагональная кровь, изъятая из сосудистого русла не позже чем через 6—7 ч после

Результаты бактериологического исследования крови в зависимости от продолжительности агонии

Продолжительность агонии	Количество изъятий для исследования	Посевы оказались стерильные	Пророст крови флор	
			патогенной	вульгарной
От 10 мин до 1 ч	18	18	—	—
От 1 до 3 ч	22	19	—	3
От 3 ч и более	14	13	1	—

смерти, как правило, остается стерильной независимо от длительности агонии и наличия очагов воспаления, даже если последние послужили причиной смерти.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Одним из наиболее серьезных препятствий, на которые наткнулась идея использовать посмертную кровь для лечения больных, являлась необходимость срочного выполнения реакции Вассермана. И хотя не оставалось сомнения в том, что каждый больной или его родственник предпочтут некоторый риск заражения сифилисом почти неизбежной смерти, вопрос этот не переставал тревожить и волновать С. С. Юдина. Столь сложно разрешимым в те годы он представлялся еще и потому, что возможность заблаговременного исследования была исключена, а метод консервирования крови отсутствовал. Восемнадцатимесячные поиски дали возможность в лучшем случае получать ответ на реакцию Вассермана через 4 ч, однако в ряде случаев и это время оказывалось слишком большим.

Окончательно проблема постановки реакции Вассермана на трупной крови была разрешена лишь в 1932 г., когда С. С. Юдин воспользовался методом консервации крови, надежно обеспечивающим ее длительную сохранность, во всяком случае на срок более чем достаточный для постановки реакции Вассермана.

Серологическая характеристика посмертной крови представляла не только практический, но и чисто теоретический интерес. Данные, приводимые различными исследователями посмертной крови, весьма противоречивы. Так, если А. И. Абрикосов (1947) утверждает, что результаты реакции Вассермана с трупной кровью всегда совпадают с патологоанатомическими заключениями, то Seligmann настаивает на возможности неспецифических посмертных связываний.

С. С. Юдиным и М. Г. Скундиной (1940) произведена проверка реакции Вассермана в 75 образцах посмертной крови. Ис-

следованию подверглась кровь не только скоропостижно скончавшихся людей, но и умерших после более или менее длительной агонии. В результате оказалось, что реакция Вассермана была отрицательной в 68% случаев. В тех случаях, когда она была положительной до смерти, она оставалась положительной и в посмертной крови.

Таким образом, работа С. С. Юдина и М. Г. Скупдиной решила основной вопрос. Было показано, что посмертные изменения крови не отразились на результатах реакции Вассермана и, следовательно, опасность заражения сифилисом исключена. В то же время столь большой процент положительных реакций (34) при отсутствии соответствующих анамнестических данных и клинических проявлений этого заболевания наводит на мысль, что мнение Seligmann о возможности неспецифических посмертных связываний компонента не лишено основания. Для проверки этого мнения мы решили сопоставить результаты серологических реакций с данными тщательно проведенного патологоанатомического исследования.

Для исследования реакции Вассермана, Кана и Закса — Витебского нами использована постагональная кровь 46 умерших. Все больные скончались от различных заболеваний при явлениях агонии различной длительности. Ни у одного человека указаний на заболевание сифилисом ни клинически, ни анамнестически установлено не было. Результаты исследования приведены в табл. 7.

Таблица 7

Результаты исследования постагональной крови на реакцию Вассермана и осадочные реакции

Число исследований	Реакция Вассермана	Число исследований	Реакция Кана	Число исследований	Реакция Закса — Витебского
1	+	2 44	+	1 45	+
3	+		—		—
0	+				
2	—				
40	—				

Из таблицы следует, что реакция Вассермана была положительна в 4 случаях и сомнительна в 2 случаях, реакция Кана была положительна в 2 случаях, Закс — Витебского — в одном (всего 46 образцов крови).

Из 4 случаев, в которых реакция Вассермана была положительной, в одном оказалась положительной и реакция Кана, а в другом — обе осадочные реакции. Однако при патологоанатомическом вскрытии признаков сифилиса ни в одном из этих случаев обнаружено не было.

Пытаясь получить представление об изменении характера серологических реакций в результате агонии и смерти в 31 случае, мы сопоставили характер реакции Вассермана и осадочных реакций, установленный при жизни, с данными, полученными постмортально. Со дня проверки до дня смерти в одном случае прошло 36 дней, в 8 случаях — от 21 до 30 дней, в 13 случаях — от 16 до 20 дней, в 21 случае — от 10 до 15 дней. В 3 случаях исследование совпадало с последними двумя, шестью и семью днями жизни больного. Во всех случаях, когда результаты исследования были отрицательными, они оказались отрицательными и в постагональной крови.

Таким образом, данных, определенно свидетельствующих о возможности перехода отрицательных серологических реакций в положительные в результате агонии и смерти, мы не получили. Мы не могли связать возникновение положительных реакций и с длительностью агонии. Так, реакция оказалась положительной в крови скончавшихся при агонии длительностью до 1 ч 2 раза, до 2 ч — 1 раз и при очень медленной агонии — в 1 случае.

Из табл. 7 следует также, что в 2 случаях при отрицательных осадочных реакциях реакция Вассермана оказалась слабо положительной (у скончавшихся от пневмонии и деструктивного холецистита).

Данные литературы говорят о том, что выпадение слабоположительных реакций Вассермана не обязательно свидетельствуют о наличии сифилиса. Скорее всего, как это показали Е. С. Залкинд (1943), А. К. Якубсон (1957), М. Розентул (1957) и др., появление этих реакций зависит от неспецифического, наступающего при жизни связывания и может наблюдаться при целом ряде заболеваний: проказе, малярии, скарлатине, гриппе, заболеваниях верхних дыхательных путей, пневмонии, мононуклеозе, туберкулезе легких, остром суставном ревматизме, калькулезном холецистите, различных травмах, ожогах, злокачественных опухолях, диабете, подагре и др. Положительная реакция Вассермана, обусловленная неспецифическим связыванием, иногда наблюдается в последние дни беременности и в первые дни кормления ребенка, при алкогольном опьянении, после наркоза, после приема некоторых лекарственных веществ (например, наперстянка), а иногда и у совершенно здоровых людей, без видимой причины.

Таким образом на реакцию Вассермана оказывает влияние целый ряд факторов, часть которых избежать в терминальном состоянии невозможно.

Поэтому обнаружение слабоположительных осадочных реакций и реакции Вассермана в постагональной крови мы также склонны трактовать как результат прижизненных неспецифических связываний. Тем не менее мы считаем, что использование в целях трансфузии посмертной крови, которая дает хотя

бы малейшую задержку в связывании комплемента, даже при отсутствии патологоанатомических данных, свидетельствующих о сифилисе, не показано до получения исчерпывающей информации.

БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При сравнительной оценке биохимических показателей смертной и донорской крови клиницист, казалось бы, вправе исходить все из той же предпосылки, что внезапная смерть не вносит существенных изменений в состав крови и что последняя должна повторять свойства донорской крови. В то же время биохимический состав постагональной крови, напротив, должен претерпевать глубокие изменения, поскольку предшествующая болезнь не может не сказаться на его составе.

Мы увидим далее, что это не так: существенные изменения обнаруживаются и в фибринолизной крови, и в постагональной.

Белки крови

Определение содержания фибриногена в жидкой части фибринолизной крови неизбежно дает отрицательные результаты при исследовании как по Р. А. Рутенбергу, так и электрофоретически (по видоизмененной методике Н. П. Лазарева).

Следовательно, первым характерным отличием фибринолизной крови является отсутствие в ее белковом составе фибриногена.

Фибриноген исчезает в крови скоропостижно скончавшихся в результате процесса фибринолиза. Поэтому отделенная от форменных элементов жидкая часть фибринолизной крови является по существу не плазмой, а сывороткой.

Динамика белковых фракций в сыворотке фибринолизной крови изучалась нами методом электрофореза на бумаге. Исследовалась сыворотка фибринолизной крови различных сроков заготовки, которая сохранялась без эритроцитов в холодильнике при температуре 4—6°C. Для электрофоретического разделения белковых фракций был использован аппарат ЭФА-1.

В табл. 8 сопоставлены данные исследований белка и его фракции в сыворотке фибринолизной крови с результатами определения показателей в сыворотке донорской и постагональной крови.

Из таблицы видно, что белковые соотношения в донорской, фибринолизной и постагональной крови не идентичны.

В сыворотке фибринолизной крови наблюдается несколько более низкое содержание общего белка, альбуминов и α_1 -глобулинов по сравнению с донорской кровью и повышенное содержание α_2 -, β - и γ -глобулинов и суммы глобулинов; коэффициент А/Г снижен (рис. 5, 6).

Таблица 8

Содержание белковых фракций в сыворотке донорской, фибринолизной и постагональной крови

Сыворотка	Число исследований	Общий белок (%)	Альбумины	Глобулины	Глобулины				Коэффициент А/Г	σ
					α ₁	α ₂	β	γ		
Донорская	100	7,2	57	43	5,7	7,3	10,0	16,3	1,35	0,22
Фибринолизная	100	7,0	53	47	4,9	10,3	14,4	17,1	1,14	0,23
Постагональная	180	7,7	40	60					0,66	0,18

Если содержание общего белка в фибринолизной крови находится на уровне, который принято считать нормальным, то этого нельзя сказать о других показателях. При этом трудно увязать эти изменения с теми, которые наблюдаются при заболеваниях (если предположить, что скоропостижно скончавшийся до смерти был болен).

Таким образом, изменение в сочетании фракций сывороточных белков, которое встречается в фибринолизной крови, составляет специфику именно крови скоропостижно скончавшихся. Изменения белковых фракций в зависимости от сроков хранения связаны, как это мы вывели при изучении этого процесса, с жизнью этой крови как ткани. Количество общего белка при хранении крови практически не выходит за границы нормы (в среднем к исходу первой недели оно составляет 8,6 г%), однако, наблюдается отчетливое снижение количества альбуминов (от 53 г% в первом исследовании до 38,9 г% в третьем), резкое снижение, а в ряде случаев и полное исчезновение α₁-глобулиновой фракции (от 4,91 до 1,5 г%). Альбумины составляют 5,32 г%, глобулины — 3,28 г%, а коэффициент А/Г равен 1,6.

Данные электрофореза постагональной крови представлены в табл. 9 лишь четырьмя показателями: процентным содержанием белка в плазме (оно стабильно и имеет ту же величину, что и донорская кровь), содержанием альбуминов и глобулинов (здесь имеется соотношение, обратное донорской крови, и коэффициент А/Г равен 0,6).

Покажем на нескольких примерах характер изменений показателей электрофореза перед смертью больного и в постагональной крови (табл. 9).

Аналогичные данные остальных умерших носят тот же характер, что и приведенные в табл. 9. Это свидетельствует о сохранении постагональной кровью изменений, которым была подвержена кровь больного перед смертью.

Таблица 9

Сравнительные данные электрофореза постагональной крови
перед и после смерти

Диагноз	Общий белок (г%)		Альбумины (%)		Глобулины (%)		Коэффициент А/Г	
	до смерти	после смерти	до смерти	после смерти	до смерти	после смерти	до смерти	после смерти
Ревматический порок сердца, недостаточность кровообращения III, апасарка	7,1	7,1	49	50	51	50	1	1
Атеросклероз, кардиосклероз, кардиальный цирроз печени, инфаркт миокарда	7,9	7,4	37	24	63	76	0,6	0,3
Гипертоническая болезнь, ревматический порок сердца, недостаточность кровообращения III	6,4	9,3	46	44	54	56	0,9	0,8
Хронический нефрит, септический эндокардит, уремия	7,9	8,1	48	38	52	62	0,8	0,5

Что касается глобулиновых фракций, то статистическая обработка их не дает достоверных результатов, так как величина разброса слишком значительна. Причина этого кроется не в хаосе, возникающем в коррелятивных связях организма больного, а в той массивной и разнообразной инфузионной терапии, которая проводилась ежедневно в борьбе за его жизнь (рис. 7, а, б, в). Мы указываем на это обстоятельство как на основное, поскольку, как показали наши наблюдения, рассматриваемые показатели не обнаруживают постоянной зависимости ни от причин смерти, ни от длительности агонии, ни от сроков изъятия крови.

Аминокислотный состав

Нарушения в последовательности и характере изменений белковых структур в процессе межуточного обмена при различных, особенно острых, деструктивных заболеваниях, могут в известной степени влиять на аминокислотный состав постагональной крови. Исходя из этого, А. Ф. Кулакова в Институте имени Н. В. Склифосовского (1948) определяла содержание трех важнейших аминокислот — метионина, цистина и тирозина — в белках крови внезапно умерших и здоровых людей. В постагональной крови те же аминокислоты исследовались нами в Институте органической химии АН СССР.

Содержание цистина определялось методом Фолина и Марианди с небольшими изменениями (обычный 18—20-часовой гидро-

лиз заменялся автоклавным), метионина — методом Сулливана, тирозина — методом Фолина. Сводные данные представлены в табл. 10.

Таблица 10

Содержание аминокислот в донорской и посмертной крови¹
(средние значения)

Аминокислота	Донорская кровь	Фибринолизная кровь	Постагональная кровь
Метионин	2,43	2,42	2,42
Цистин	1,20	1,18	1,19
Тирозин	2,80	2,78	2,76

¹ Рассчитано, как это принято, на условную величину содержания азота, равную 16%.

Чем объяснить, что содержание указанных в табл. 10 аминокислот почти не различается в донорской и посмертной (особенно постагональной) крови?

Ответ на этот вопрос получен при изучении функций эритроцитов. И. Б. Збарский и Н. Н. Демин *in vivo*, *in vitro* установили, что эритроциты не только являются переносчиками кислорода, но обладают также способностью накапливать в себе аминокислоты и полипептиды. Значительная часть аминокислот, проникающих в плазму, связывается эритроцитами. Вследствие этого концентрация аминокислот в плазме остается постоянной. Эритроциты регулируют постоянство уровня аминокислот в плазме и являются их своеобразным депо. Отмечено, что молодые эритроциты обладают большой адсорбционной способностью в отношении аминокислот.

Серореактивный протеин

Подобно реакции оседания эритроцитов, лейкоцитарной и температурной реакциям, появление серореактивного протеина является неспецифическим, но высокочувствительным индикатором острого воспалительного процесса и в ряде случаев четко отражает его динамику.

Природа серореактивного протеина, получившего свое название «С-реактивный» благодаря способности давать преципитат с соматическим С-полисахаридом пневмококка, еще не окончательно выяснена. Некоторые авторы (А. И. Гошкина и Е. В. Колесов, 1961) относят СРП по структуре к глобулиновой фракции крови, а другие (И. И. Большун, Е. М. Былинкина, А. Г. Ищук, 1965) — к альбуминовой.

С-реактивный белок обладает хорошим антигенным свойством и получение его McCarty (1947) в кристаллическом виде

явилось предпосылкой антисыворотки. Это дало возможность широко проводить исследования среди различных групп больных по определению содержания серореактивного протеина в сыворотке их крови.

C-реактивный белок не обнаруживается у здоровых людей, и появление его всегда указывает на возникновение в организме патологического процесса, характеризующегося наличием воспалительных или некротических изменений в тканях, и не зависит от этнологии заболевания.

В клинике впервые серореактивный протеин был определен Anderson и McCarty в 1950 г. при ревматическом процессе. Затем эту реакцию применили при диагностике инфаркта миокарда, доброкачественных и злокачественных опухолей (Francalanci и Chilardi, 1960), причем у всех больных первой группы реакция оказывалась отрицательной, у больных второй группы — положительной.

Ljunggren, Radvan и Notano (1960) отметили, что положительная реакция на серореактивный протеин при злокачественных опухолях наблюдается в 80—92% случаев. Серореактивный протеин дал отрицательную реакцию у больных стенокардией (Ч. Л. Касалица, Б. А. Ониквиенко, 1961), при легких ожогах (П. М. Пашинин, О. С. Краснопевцева, 1962), при остром лейкозе, подостром лейкозе, миеломной болезни, лимфогранулематозе, лимфосаркоматозе, медикаментозном агранулоцитозе (Г. М. Сеницына, Л. С. Кудрявцева, 1962), хронических гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Т. И. Вольфсон, И. А. Шевченко, 1962; С. Б. Коростовцев, 1962), пневмокоциозе (Л. Ф. Буданова, Т. Н. Данилова, 1965).

Серореактивный протеин был положительным у лиц, страдающих туберкулезом легких (В. И. Белогурова, В. В. Навроцкий, 1962; Л. Ф. Буданова, Т. Н. Данилова, 1965), инфарктом миокарда (Ч. Л. Касалица, Б. А. Ониквиенко, 1961), острыми хирургическими заболеваниями с выраженными воспалительно-деструктивными изменениями в органах и длительностью заболевания более 6 ч (С. К. Карпюк, 1961), при неблагоприятном течении ревматического процесса (А. А. Бацевич, 1963), в остром периоде всех инфекционных заболеваний (И. И. Большун, Е. М. Былинкина, А. Г. Ищук, 1965), при болезни Верльгофа, гемолитической анемии, геморрагическом васкулите (Г. М. Сеницына, Л. С. Кудрявцева, 1962), при тяжелых ожогах (П. М. Пашинин, О. С. Краснопевцева, 1962).

В сыворотке крови серореактивный протеин возникает уже через 6—14—26 ч после появления патологического процесса и исчезает из крови значительно раньше, чем наступает клиническое выздоровление.

Серореактивный протеин является чутким индикатором появления различных осложнений, служит дополнительным ве-

специфическим показателем активности процесса, более постоянным, чем температурная реакция, лейкоцитоз и РОЭ.

Очевидно, что если смерть настигла человека внезапно и умерший в дни, предшествовавшие смерти, не страдал заболеванием воспалительного или деструктивного характера, условия для образования и поступления в кровь серореактивного протеина отсутствуют.

Чтобы проверить это предположение, мы подвергли исследованию 141 образец фибринолизной крови (табл. 11). Серореактивный протеин определяли капиллярным методом Анцерсена — Мак-Кэрти в модификации П. М. Пашинина. Использовали антисыворотку с С-реактивным белком, изготовленную Ленинградским институтом вакцин и сывороток.

Таблица 11

Наличие серореактивного протеина в фибринолизной крови

Число исследований в абсолютных цифрах	Содержание серореактивного протеина
3	+ + + +
3	+ + +
9	+ +
12	+ или ±
114	—
Всего . . . 141	

Из табл. 11 следует, что из 141 скоропостижно скончавшегося у 27 (19%) обнаружено наличие в крови серореактивного протеина, причем в 15 случаях (10%) резко выраженное. Между тем, тщательное патологоанатомическое вскрытие не выявило наличия деструктивных или воспалительных изменений в органах или тканях внезапно умерших, что и дало повод к разрешению использовать их кровь в целях трансфузий.

Таким образом, мы снова возвращаемся к мысли, что фибринолизная кровь не свободна от каких-то изменений в составе глобулиновых подфракций, которые сопровождаются и воспалительным компонентом.

Присутствие серореактивного протеина в сыворотке фибринолизной крови может зависеть, например, от скрыто протекающих у умершего воспалительных процессов, не обнаруженных на секции, как, например, кариес зубов, тонзиллит и т. д.

Изучение реакции на серореактивный протеин в постагональной крови позволяет не только расширить ее биохимическую характеристику, но и способствует решению вопроса, является ли положительная реакция фибринолизной крови следствием скрытого воспалительного заболевания.

Нами проверено содержание серореактивного протеина в 34 образцах крови скончавшихся после агонии различной длительности от сердечно-сосудистых, почечных, воспалительных заболеваний органов брюшной полости, злокачественных опухолей и диабета.

Полученные данные приведены в табл. 12.

Таблица 12

Содержание серореактивного протеина в постагональной крови в зависимости от заболевания, приведшего к смерти

Причина смерти	Число умерших	Число исследований и результат				
		—	+	++	+++	++++
Воспаления органов брюшной полости, хирургические перитониты	6	—	—	—	1	5
Злокачественные новообразования различной локализации	3	—	—	1	1	1
Диабет	2	1	—	1	—	—
Заболевания сердечно-сосудистой системы	17	4	3	6	3	1
Заболевания мочевой системы	6	—	2	2	1	1
Всего . . .	34	5	5	10	6	8
				29		

Следует отметить, что все больные, у которых была посмертно извлечена кровь, погибли после агонии, которая продолжалась от минут до многих часов и явилась завершающей фазой длительного страдания, подчас с большими изменениями многих органов и систем.

Только у 5 из 34 умерших при аутопсии не обнаружено явно выраженных воспалительных или некротических изменений в каких-либо органах. У 29 наличие резко выраженных воспалительных и некротических изменений в различных органах и тканях подтвердилось. Так, при злокачественных опухолях находили обширное метастазирование, распад раковых узлов, раковый перитонит, при уремии — резко выраженные гнойные заболевания почек, некротические циститы, при сердечно-сосудистых заболеваниях — гипостатические пневмонии, септические эндокардиты, пролежни, асцит-перитонит, при диабете — фурункулез. В крови этих 29 умерших серореактивный протеин оказался положительным. Закономерность наличия СРП, установленная в крови живых людей, полностью сохранялась и в постагональной крови — более резко выраженные

воспалительные и некротические процессы давали и более резкую реакцию на серореактивный протеин.

По нашим данным, положительная реакция на серореактивный протеин в постагональной крови отмечается во всех, без исключения, случаях, когда в основе смерти лежит острый воспалительный или деструктивный процесс. Это резко отличает ее от донорской и фибринолизной крови, и при решении вопроса о возможности использования постагональной крови это отличие не может остаться незамеченным.

Данные табл. 12 со всей очевидностью показывают, что наличие СРП в крови есть следствие воспалительных изменений. С этих позиций наличие положительной реакции на СРП в фибринолизной крови (в 10% случаев) можно расценить как свидетельство того, что различия между постагональной и фибринолизной кровью не столь очевидны, как это кажется при оценке ее в первом приближении.

Остаточный азот

Известно, что в здоровом организме азотный баланс поддерживается на определенном уровне. В 1961 г. в специальной монографии¹ одним из нас было показано, что выведение азота протекает неравномерно, в виде ундулирующей кривой с периодом ундуляции, равным 3—4 дням (закон ундуляции). Замечательно, что даже при острых хирургических заболеваниях, сопровождающихся нарушениями обмена белка, при которых амплитуда потери белка достигает пика в 200 г и более в сутки, ундуляция остаточного азота крови сохраняется и периодически достигается уровень, обычный для здорового человека, т. е. уровень, при котором источником азота является естественный распад белка, происходящий при постоянном обновлении белковых структур организма.

В патологии стойкое увеличение остаточного азота наблюдается при целом ряде почечных страданий (нефросклерозы, кистозные почки, хронические гломерулонефриты, амилоидно-сморщенные почки и т. д.), обуславливающие так называемую почечную ретенционную азотемию. Ретенционная азотемия может возникнуть и при нормально функционирующих почках. Значительная олигурия, которая не обеспечивает достаточное выведение азотистых продуктов с мочой, может быть обусловлена и тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью, резким снижением артериального давления (профузные кровотечения, травматический шок, агональное состояние и т. д.).

¹ К. С. Симонян. Нарушения белкового обмена в патогенезе острой кишечной непроходимости. М., 1961. См. также труды IV Международного конгресса биофизиков. М., 1973.

В клинике часто приходится сталкиваться и с тяжелой азотемией, при которой функциональная способность почек остается нормальной, а увеличение остаточного азота в крови является следствием избыточного поступления азота в результате усиленного распада тканевых белков. Это так называемая продукционная азотемия встречается при нарушении углеводного обмена и поражении поджелудочной железы, при болезнях, сопровождающихся усиленным распадом тканевых белков (крупозная пневмония, поражения печени, рак и т. д.).

После больших потерь жидкости, при профузных поносах и неукротимой рвоте (кишечная непроходимость, отравления, токсикозы беременных), т. е. при всех состояниях, которые сопровождаются сгущением крови, наблюдается так называемая хлорипривная азотемия, протекающая при значительных потерях организмом хлоридов. Часто увеличение остаточного азота крови наблюдается при ряде инфекционных заболеваний, декомпенсированных пороках сердца, психических заболеваниях, после больших операций.

В. П. Йохведа (1958) выявил азотемию при инфаркте миокарда, появляющуюся в первые часы от начала заболевания. Однако она не превышает 200—250 мг%. В некоторых случаях автор наблюдал при инфаркте миокарда позднюю азотемию (начиная с 5—8-го дня), однако причину ее появления он объяснить не смог.

Из сказанного ясно, что азотемия, развивающаяся в агональном периоде (и, естественно, наблюдаемая в посмертной крови), в большинстве случаев носит смешанный характер: недостаточность азотовыделительной функции почек (ретенционная азотемия) сочетается с азотемией, связанной с усиленным распадом тканей, продукционной азотемией, хлорипривной, зависящей от обеднения организма хлоридами, и олигурической, идущей параллельно резкому снижению артериального давления, столь характерному для терминального состояния.

При скоропостижной смерти описанные выше изменения не имеют места, и мы вправе ожидать, что фибринолизная кровь содержит обычные для здорового человека величины остаточного азота.

Действительно, по данным С. Д. Балаховского и соавторов (1940), среднее содержание остаточного азота в фибринолизной крови составляет 43 мг%. Это позволило автору заключить, что значительного распада белковой молекулы в этой крови не происходит. Наш сотрудник К. И. Сироткина, пользуясь методом Асселя, пришла к аналогичному заключению. Содержание остаточного азота в фибринолизной крови было равно 38 мг%, т. е. полностью соответствовало содержанию остаточного азота в нормальной крови. После первого промывания физиологическим раствором содержание остаточного азота падало до 32 мг%, после второго — до 30 мг%.

Содержание остаточного азота в крови после промывания сосудистого русла белковой средой (лечебной сывороткой) по сравнению с цельной кровью почти не изменяется. В цельной крови количество остаточного азота составляет 38 мг%, после первого промывания — 35 мг%, после второго — 36 мг%. Те же цифры обнаружила и Р. Ф. Дзюблик (1969), которая, однако, установила, что с увеличением времени, прошедшего от момента смерти до изъятия крови, величина остаточного азота несколько увеличивается (до 71 мг%), но белковый распад не носит интенсивного характера.

Поскольку данных о содержании остаточного азота в постагональной крови в литературе нет, мы, используя метод Асселя, изучили кровь, полученную у 76 умерших после агонии. Заболевания, приведшие к смерти, и величина остаточного азота приведены в табл. 13.

Таблица 13

Содержание остаточного азота в постагональной крови в зависимости от характера заболевания

Причина смерти	Число умерших	Содержание остаточного азота (мг%)			
		минимальное	максимальное	среднее	σ
Сердечно-сосудистые заболевания	30	31	122	65	32
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	19	50	156	96	35
Заболевания почек	22	98	288	182	60
Прочие	5	36	86	62	30
Всего	76	31	288	107	39

Как видно из таблицы, наиболее значительная азотемия отмечалась в крови скончавшихся от различных почечных заболеваний с явно выраженной почечной недостаточностью. В этих случаях минимальное количество остаточного азота более чем вдвое превышало норму, тогда как максимальное количество достигло 288 мг%.

В случае смерти от сердечно-сосудистых заболеваний остаточный азот в постагональной крови лишь в 6 образцах (из 30) превышал 100 мг%, а в 20 — соответствовал норме, правда, в пределах верхней ее границы, или превышая ее на 2—4 мг%.

Зависимость между длительностью агонального периода и величиной остаточного азота в постагональной крови отражена в табл. 14.

Зависимость содержания остаточного азота в постагональной крови от продолжительности агонии

Число умерших с продолжительностью агонии				Содержание остаточного азота в постагональной крови	
до 1 ч	до 2 ч	до 3 ч	более 3 ч	минимальное	максимальное
24	18	16	18	38 41 36 98	134 245 230 288

Из таблицы следует, что в крови умерших после длительной (более 3 ч) агонии количество остаточного азота лишь в одном случае было менее 100 мг% (98 мг%), тогда как при непродолжительной агонии оно лишь однажды превысило эту цифру. Это говорит о прямой зависимости между длительностью агонии и величиной остаточного азота в постагональной крови: во всех случаях, когда агония была длительной и у больного многие часы отмечалось низкое артериальное давление, остаточный азот в постагональной крови был велик и колебался от 98 до 288 мг%.

При непродолжительной агонии (от нескольких минут до часа) остаточный азот оказывался более низким, достигая высокого уровня лишь тогда, когда в процессе болезни наблюдалась азотемия.

Во всех случаях, когда время взятия крови для исследования на остаточный азот совпадало с последними сутками жизни больного, содержание его оказывалось увеличенным. В этих случаях увеличение содержания остаточного азота обнаруживалось и в постагональной крови. Разница оказывалась тем меньше, чем ближе к моменту смерти исследовалась кровь. Когда в терминальном периоде болезни остаточный азот был нормальным, он оставался нормальным и в постагональной крови.

Наиболее ярко это проявилось при исследовании крови на остаточный азот у тех больных (21 человек), у которых проведение анализа совпало с последними тремя часами их жизни. Результаты этих исследований представлены в табл. 15.

Как видно из таблицы, содержание остаточного азота в постагональной крови лишь незначительно отличается от такового при исследовании в последние часы жизни. Это дало основание считать, что азотемия постагональной крови тесно связана с патологическим процессом, приведшим больного к гибели.

Для выявления динамики содержания остаточного азота в крови умершего в зависимости от сроков ее извлечения в 10

Таблица 15

Содержание остаточного азота в крови больных в последние часы их жизни и после смерти

Содержание остаточного азота в крови (мг%)			После смерти	Содержание остаточного азота в крови (мг%)			После смерти
до смерти				до смерти			
за 3 ч	за 2 ч	за 1 ч		за 3 ч	за 2 ч	за 1 ч	
182			204	82		104	
73			112	36		48	
	207		209	29		38	
	74		74	101		123	
		100	98	96		118	
		104	156		44	56	
		40	40		29	36	
		32	40		73	80	
		55	55		22	30	
		31	40		66	72	
69		112	120				

случаях изъятие ее производили дважды и трижды с двухчасовым интервалом. Изменения были незначительны, но с явной тенденцией к увеличению (табл. 16).

Таблица 16

Влияние времени изъятия крови на содержание остаточного азота

Величина содержания остаточного азота в постагональной крови (мг%)			Величина содержания остаточного азота в постагональной крови (мг%)		
при первичном изъятии	через 2 ч	через 4 ч	при первичном изъятии	через 2 ч	через 4 ч
111	112	118	31	—	36
43	45	48	134	139	—
50	52	56	45	48	—
36	36	39	38	42	—
108	—	109	43	48	—

Г. А. Ботезату (1969), извлекая посмертную кровь из кровеносного русла трупа каждые 4 ч, также подтвердил нарастание остаточного азота в течение первых суток после смерти.

Таким образом, если в фибринолизной крови содержание остаточного азота не выходит за пределы показателей донорской крови, то в постагональной крови отмечается значительное повышение этого показателя, средняя величина которого, по

нашим данным, равна 107 мг%. Чем длительнее агония, тем выше уровень остаточного азота в посмертной крови. Накопление остаточного азота в сыворотке крови — процесс преимущественно прижизненный, и величина его в первые 6 ч после смерти возрастает незначительно.

Индикан

Мы использовали этот тест, поскольку индикан служит довольно точным показателем уремии, хотя не может считаться ядом, способствующим ее возникновению.

Индикан синтезируется в печени из индоксила путем образования эфирной связи между гидроксильной группой и серной или глюкуроновой кислотой. Индоксил является продуктом гидроксилирования индола, который в свою очередь образуется из триптофана при воздействии на него бактериальной флоры толстого кишечника. И индоксил, и индол являются соединениями с резко выраженными токсическими свойствами, индикан же почти не токсичен. Так, введение 0,04 г его в вену собаки не вызывает никаких явлений отравления (Н. В. Веселкин, 1917). Из печени индикан поступает в кровь и выводится из организма почками. В норме содержание индикана в крови колеблется между 0,025—0,08, иногда достигает 0,1 мг%. Индиканемия наблюдается при хроническом нефрите, при уремии (Obermaier, Porrer, 1911), при эссенциальной гипертензии (Baag, 1922), при токсикозах беременных.

Индикан определяют по методу Розенберга (Rosenberg, 1916). Предел чувствительности этого метода равен 0,032 мг%.

Таблица 17

Содержание индикана в постагональной крови
в зависимости от причины смерти

Причина смерти	Число наблюдений	Реакция на индикан			
		+	++	+++	++++
Уремия или резко выраженная почечная недостаточность при других заболеваниях	10	—	—	1	9
Сердечно-сосудистые заболевания без резко выраженной почечной недостаточности	20	9	3	8	—
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	8	2	2	4	—
Всего . . .	38	11	5	13	9

Полученные результаты отмечают крестами (от одного до четырех), причем результат, оцениваемый двумя крестами, не свидетельствует о какой-либо патологии в организме, а указывает на наличие индикана в крови в пределах верхней границы нормы.

Данные о содержании индикана в 38 образцах постагональной крови приводятся в табл. 17.

Как видно из табл. 17, наиболее резко выраженные реакции имели место в крови людей, умерших от почечной недостаточности и уремии, со значительным увеличением в крови остаточного азота и большим количеством недоокисленных продуктов. Связь индиканемии с азотемией представлена в табл. 18.

Таблица 18

Содержание остаточного азота и его связь с реакцией на индикан в постагональной крови

Количество остаточного азота (мг%)	Число наблюдений	Реакция на индикан			
		+	++	+++	++++
Норма	8	6	2	—	—
40—100	8	4	3	1	—
100—200	5	—	—	4	1
Более 200	4	—	—	1	3

Синтез индикана — процесс прижизненный, наблюдающийся почти во всех случаях острых и хронических почечных страданиях, и поэтому время изъятия крови никакой роли не играет (А. А. Авдеев, 1941). Зато очевидна зависимость содержания индикана в постагональной крови от длительности агонии (табл. 19).

Таблица 19

Зависимость содержания индикана в постагональной крови от длительности агонии

Продолжительность агонии	Число наблюдений	Реакция на индикан			
		+	++	+++	++++
От нескольких минут до одного часа	9	3	1	5	—
До 2 ч	13	2	1	4	6
Более 3 ч	16	6	3	4	3
Всего . . .	38	11	5	13	9

Из таблицы видно, что длительная гипоксия, все увеличивающаяся почечная недостаточность при продолжительной агонии являются предрасполагающими факторами к увеличению индикана в крови.

Приведенные данные в сумме свидетельствуют, что такие тканевые яды, как индоксил и индол, успевают обезвредиться даже при агональном состоянии больного и перейти в безвредную для организма форму — индикан.

Сиаловые кислоты (дифениламиновая реакция)

Протеиды крови крайне разнообразны. Среди них большую группу составляют вещества, состоящие из белков и углеводов, объединяемые общим названием — гликопротеиды (Е. Л. Розенфельд, 1962). В этих соединениях белкам принадлежит 70—90%, остальные 30—10% составляют углеводы (М. Ф. Мережинский, Л. С. Черкасова, 1965), состоящие из гексоз и их производных (чаще всего гексозаминов и сиаловых кислот).

Впервые в чистом виде сиаловая кислота ($C_{13}H_{23}O_{11}$) была получена Влх в 1936 г., но роль ее в организме до сих пор изучена слабо. Э. Г. Ларский (1961) указывает на участие сиаловых кислот в механизмах защиты организма от вредных агентов.

Проводя электрофорез сыворотки крови на хлористом поливиниле, Böttiger, Carlson (1960) показали, что сиаловые кислоты имеются в альбуминах и всех глобулинах, однако содержание их в альбуминах в 10 раз, а в α -глобулинах в 5 раз меньше, чем во фракциях α -глобулинов. По мнению Böhm, Baumeister (1956), а также по нашим данным, опубликованным ранее (К. С. Симонян, 1971), содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови повышается при деструктивных воспалительных и некротических процессах, протекающих в организме.

Gersh, Catehpole (1949), Kellgren (1952), М. С. Маслов (1957), Giluore, Schwartz (1958) и др. полагают, что повышение содержания сиаловых кислот в сыворотке крови при воспалительных и некротических процессах в тканях связано с раздражением мукополисахаридного комплекса междуточного вещества соединительной ткани патологически измененного органа, в результате чего в кровь поступает повышенное количество белково-углеводных комплексов. Снижение уровня сиалогликопротеидов сыворотки крови наблюдается при циррозе печени (В. А. Щербатская, И. Б. Назарова, 1963), при заболеваниях печени без присоединения инфекции, воспаления или некроза (М. Ф. Мережинский, Л. С. Черкасова, 1965). Dorfman (1955), Gottsehalck (1958) указывают на различия в качественном составе аминополисахаридов соединительной ткани и гликопротеидов сыворотки крови.

Для определения сиаловых кислот в сыворотке крови в клинической практике используется дифениламинная реакция, предложенная Niazi, State в 1948 г. Hess, Coburn, Bates, Murphy упростили ранее предложенную методику (1957).

В норме содержание сиаловых кислот у взрослых людей колеблется от 0,165 до 0,250 ед. оптической плотности, причем у женщин оно несколько выше, чем у мужчин (В. Е. Анисимов, С. Ф. Ахмеров, 1961; А. Л. Варшамов, 1964). Е. Л. Розенфельд (1962) указывает на умеренное увеличение показателей дифениламинной реакции у лиц пожилого возраста, тогда как В. Е. Анисимов, С. Ф. Ахмеров (1961), А. Л. Варшамов (1964) этой разницы не улавливают.

Э. Г. Ларский (1961), основываясь на серии проведенных им экспериментов на кроликах и крысах, приходит к выводу, что источником сиалогликопротеидов и регулятором их содержания в сыворотке крови является печень. Именно в печени активируется образование сиалогликопротеидов, которые затем используются в очаге воспаления в качестве необходимых веществ для пока еще не известных защитных реакций.

Значительное увеличение содержания сиаловых кислот определяется при целом ряде заболеваний, протекающих с ярко выраженным воспалительным или некротическим процессом. Так, при туберкулезе легких в фиброзно-кавернозной стадии содержание сиаловых кислот может более чем втрое превышать норму, доходя до 0,665 ед. оптической плотности (Hess e. a., 1957). Довольно высокие цифры содержания сиаловых кислот находят при злокачественных новообразованиях в период метастазирования (от 0,332 до 0,590 ед. оптической плотности по Hess с соавторами, 1957, при инфаркте миокарда (В. Е. Анисимов, С. Ф. Ахмеров, 1961), при остром ревматизме (до 0,594 ед. оптической плотности по Niazi и State, 1948).

Согласно данным Е. Я. Каплан и М. Т. Нестеренко (1963), уже через 20 мин после нанесения удара металлическим шариком по голове крысы или мыши в крови подопытного животного фиксировался резкий подъем общего содержания сиаловых кислот. При нормализации состояния отмечалось возвращение к нормальному уровню.

Есть все основания предположить, что скоропостижная смерть, внезапно обрывая жизненные функции организма, грубо нарушает метаболизм, вызывает развитие деструктивных изменений в соединительной ткани и может поэтому привести к значительному увеличению содержания сиаловой кислоты в сыворотке фибринолизной крови.

Изучение уровня содержания сиаловой кислоты в крови у внезапно умерших было проведено нами на 152 образцах крови. Исследования показали, что в 82,9% случаев количество сиаловой кислоты в фибринолизной крови увеличено (от 0,185 до 0,650 ед. оптической плотности), в 10,5% остается в пределах

нормы и только в 6,6% случаев — ниже нормы (0,075—0,122 ед. оптической плотности).

Проведенный анализ материала показал также, что повышение содержания сиаловой кислоты в фибринолизной крови обнаруживается во всех группах умерших, даже если внезапная смерть наступила не в результате развития длительного патологического процесса, а вызвана внезапным и кратковременным воздействием (травма, механическая асфиксия). Следовательно, можно предположить, что накопление сиаловой кислоты происходит также в крови тех внезапно умерших, которые непосредственно перед гибелью были вполне здоровы.

С целью выявления различий между фибринолизной и постагональной кровью было произведено определение показателей дифениламиновой реакции в 40 образцах постагональной крови, изъятой у погибших от различных заболеваний (табл. 20).

Т а б л и ц а 20

Содержание сиаловых кислот (в единицах) в постагональной крови и причины, вызвавшие смерть больных

Причины смерти	Число умерших	Содержание сиаловых кислот			
		минимальное	максимальное	среднее	σ
Заболевания сердечно-сосудистой системы	16	0,22	0,93	0,45	0,24
Почечная недостаточность	12	0,18	0,83	0,44	0,25
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	12	0,18	1,01	0,42	0,21
Всего . . .	40	0,18	1,01	0,44	0,23

Как видно из табл. 20, средние показатели ДФА постагональной крови, как правило, увеличены и почти не меняются в зависимости от причины смерти. Из сорока образцов крови только в трех содержание сиаловых кислот находилось в пределах нормы (0,18 ед. оптической плотности), ни разу не выявилось пониженное их содержание, а в 37 образцах отмечалось значительное их увеличение, которое, однако, не превышало показателей фибринолизной крови.

Чтобы проанализировать механизм повышения содержания сиаловых кислот в постагональной крови, прежде всего нужно было выяснить, как влияет длительность агонии на показатели дифениламиновой реакции. Эти данные отражены в табл. 21.

Таким образом, длительность агонии не влияет ни на средние показатели дифениламиновой реакции, ни на размах их колебаний.

Таблица 21
Длительность агонии и показатели дифениламинной реакции постагональной крови

Длительность агонии	Число случаев	Показатели ДФА (ед. оптической плотности)			
		минимальные	максимальные	средние	σ
До 1 ч	9	0,22	0,72	0,39	0,18
До 2 ч	8	0,28	0,74	0,46	0,18
До 3 ч	8	0,18	0,83	0,43	0,23
Более 3 ч	15	0,18	1,01	0,50	0,27
Всего . . .	40	0,18	1,01	0,44	0,21

В 14 случаях определение сиаловых кислот крови произведено в последние дни жизни больного и затем проверено в постагональной крови тех же лиц. Полученные данные приведены в табл. 22.

Таблица 22
Показатели дифениламинной реакции (в единицах оптической плотности) в постагональной крови и крови тех же лиц за 1—3 сут до смерти

Показатели ДФА крови больных, полученной				Показатели ДФА постагональной крови
в день смерти	за сутки до смерти	за 2 дня до смерти	за 3 дня до смерти	
0,18	—	—	—	0,18
0,34	—	—	—	0,34
—	0,44	—	—	0,42
—	—	—	0,98	1,01
—	—	0,51	—	0,34
—	—	—	0,34	0,18
—	—	0,39	—	0,41
—	0,48	—	—	0,40
—	0,39	—	—	0,37
—	0,68	—	—	0,74
—	0,38	—	—	0,39
—	—	0,38	—	0,32
—	—	0,71	—	0,72
—	—	—	0,43	0,39

Как видно из таблицы, отличия концентрации сиаловых кислот в постагональной крови и крови, изъятной за 1—3 суток до смерти и в день смерти, незначительны и тем меньше, чем меньше времени прошло от момента прижизненного исследования до смерти.

Показатели дифениламиновой реакции постагональной крови проанализированы и по срокам изъятия, в результате чего мы пришли к выводу, что содержание сиаловых кислот не связано со сроками изъятия крови. Выясняя причины, приводящие к этому, можно прийти к выводу, что проникновение в сосудистое русло умершего сиаловых кислот происходит только при жизни, в период, когда еще происходит циркуляция крови и, следовательно, сроки ее заготовки не могут повлиять на их величину.

Результаты исследований позволяют заключить, что посмертная кровь, как фибринолизная, так и постагональная, содержит повышенное количество сиаловых кислот. Накопление их в сосудистом русле — процесс прижизненный, связанный либо с причиной, вызвавшей гибель организма, либо с имеющимся воспалительным или деструктивным очагом. Изучение содержания сиаловых кислот показывает, что заготавливаемая в различные сроки посмертная кровь, как фибринолизная, так и постагональная, сохраняет и отражает изменения, наступившие при жизни.

Аминотрансферазы

Аминотрансферазам принадлежит основная роль в клеточных процессах переаминирования, т. е. переноса аминогруппы аминокислот на кетокислоты, и, следовательно, важная роль в процессах межклеточного обмена. Отсюда становится понятным значительное, хотя и различное, распространение аминотрансфераз в разных органах и тканях. Так, в мышце сердца содержится около 7000 ед. аланиновой или глутамино-пировиноградной аминотрансферазы и 150 000 ед. аспарагиновой или глутамино-щавелевоуксусной аминотрансферазы, в печени — 44 000 и 14 000 ед. соответственно. В большом количестве оба фермента содержатся в почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах.

Содержание обеих аминотрансфераз в сыворотке крови очень низко и, по данным Института биологической и медицинской химии АМН СССР, в среднем составляет соответственно 16 ед. с колебаниями между 4 и 35 ед. и 19 ед. с колебаниями от 5 до 40 ед.

Повышение содержания аминотрансфераз в крови наблюдается при даже мало выраженных некротических процессах в органах, богатых данными ферментами, а также при глубоких гистохимических нарушениях, вызванных гипоксией клеток (Miskieniez, 1962).

Гиперферментемия появляется уже через несколько часов после возникновения некротического очага в органе и нарастает в течение первых суток, достигая иногда очень значительной величины — 1600 ед. (La Due, Wroblewski, Karmen, 1954;

Chinsky, Wolff, Sherry, 1957). Затем, даже несмотря на остающийся участок некроза, спустя 3—5 дней, аминотрансферазная активность полностью нормализуется (А. И. Улович, 1961; Aguilina, Farnasworth, Shoot, 1960, и др.).

Значительное повышение этой активности наблюдается при инфаркте легкого (Goldstein, 1957) и миокарда (А. И. Улович, 1961; М. С. Вовси, 1956; З. К. Трушинский, 1961; La Due, Wroblewski, Karmen и др.), у больных с длительной респираторной недостаточностью (Colldahl, 1960), при алкогольной интоксикации (Baier, 1959) и отравлениях четыреххлористым углеродом (Molander, Wroblewski, La Due, 1955), при остром вирусном гепатите (Т. С. Пасхина, 1961), при острых хирургических заболеваниях (К. С. Симонян, 1971) и т. д.

Используя метод определения аминотрансфераз по Reitman, Frankel (1957) и альдолаз по В. И. Товарницкому, Е. Н. Волуйской (1955), Е. Г. Цуранова и Т. А. Веселовская (1967) провели 82 анализа на содержание в пробах крови, полученных от скоропостижно скончавшихся, аминотрансфераз и 65 анализов на содержание альдолаз.

Содержание аминотрансфераз в крови внезапно умерших оказалось значительно повышенным: средний показатель глутамино-пировиноградной аминотрансферазы достигал 142 ед., глутамино-щавелевоуксусной аминотрансферазы — 126 ед., альдолазы — 43 ед.

Поскольку определение ферментативной активности в фибринолизной крови проводилось в разные сроки после ее заготовки, необходимо было установить, не влияет ли срок хранения крови на уровень содержания в ней ферментов.

Материал был разделен на три группы. В первую вошли 29 образцов крови, анализ которых проводился в ранние сроки хранения (первые 5 суток), во вторую — 34 исследования, проведенные в средние сроки хранения (6—15 суток), и в третью

Таблица 23

Активность аминотрансфераз фибринолизной крови в зависимости от сроков ее хранения

Сроки хранения (сут)	Число наблюдений	Активность аминотрансфераз (ед.)	
		глутамино-пировиноградной	глутамино-щавелевоуксусной
5	29	182	148
6—15	34	162	141
16 и более	19	100	103

Таблица 24

Активность альдолазы фибринолизной крови в зависимости от сроков ее хранения

Сроки хранения (сут)	Число наблюдений	Активность альдолазы (ед.)
5	26	46
5—16	29	46
16 и более	10	28

группу включено 19 исследований крови более поздних сроков хранения (от 16 до 28 дней). Полученные данные приведены в табл. 23.

Аналогичные данные приведены и по определению активности альдолазы (табл. 24).

Как следует из данных табл. 23 и 24, активность аминотрансфераз и альдолазы в фибринолизной крови со временем снижается. Это следует учитывать при оценке ферментативной активности сыворотки крови.

Активность аминотрансфераз в посмертной крови могла зависеть и от заболеваний, приведших к внезапной смерти. В табл. 25 представлена ферментативная активность фибринолизной сыворотки в зависимости от патологии, обусловившей согласно судебно-медицинским заключениям смерть.

Т а б л и ц а 25

Активность аминотрансфераз и альдолазы фибринолизной крови в зависимости от причин смерти

Причина смерти	Число случаев	Активность аминотрансфераз (ед.)		Активность альдолазы (ед.)
		глутамино-пировиноградной	глутамино-щавелевоуксусной	
Сердечно-сосудистая патология	58	159	140	39
Асфиксия механическая	8	160	148	47
Травма	7	178	159	43
Отравления (алкогольные)	5	141	150	32
Другие отравления	4	147	126	45

Из таблицы видно, что независимо от причин внезапной смерти активность аминотрансфераз и альдолазы в фибринолизной крови оказывается высокой по сравнению с принятой нормой, хотя отчетливой специфики в зависимости от причины смерти выявить не удается.

Иная картина была обнаружена при определении аминотрансферазной активности постагональной крови (табл. 26).

Данные табл. 26 создают ясное впечатление, что аминотрансферазная активность в сыворотке постагональной крови тесно связана с патологическим процессом. Так, при почечных страданиях она не выходит за пределы нормы, при сердечно-сосудистых заболеваниях мало отклоняется от нее, а при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и особенно при злокачественных новообразованиях с обширными метастазами значительно повышается.

Аминотрансферазная активность сыворотки постагональной крови в зависимости от причин смерти

Основная причина смерти	Число исследований	Активность аминотрансфераз			
		глутамино-пириновинной	σ	глутамино-щавелевоуксусной	σ
Сердечно-сосудистые заболевания	18	35	23	49	27
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	12	45	29	29	70
Почечные заболевания	14	22	11	32	2,3
Злокачественные новообразования	3	95	17	216	19

Специальные исследования показали, что длительность агонии не отражается сколько-нибудь значительно на аминотрансферазной активности в сыворотке крови и ведущая роль концентрации аминотрансфераз остается за патологическим процессом, протекавшим в организме. Как нормальную, так и повышенную активность аминотрансфераз в сыворотке постагональной крови мы находили и при очень короткой, и при длящейся часами агонии. Не выявилось зависимости аминотрансферазной активности постагональной крови и от сроков изъятия ее из кровеносного русла трупа.

Таким образом, постагональная кровь содержит аминотрансферазы и альдолазу высокой активности. Продолжительность агонии и сроки заготовки крови не влияют на величину аминотрансфераз. При хранении посмертной крови активность ферментов снижается, особенно после 15 сут.

Сахар

Одной из особенностей фибринолизной крови является высокое содержание в ней сахара. Увеличение количества сахара в крови внезапно умерших установлено и описано М. Г. Скундиной. Наши наблюдения полностью это подтверждают: кровь скоропостижно скончавшихся имеет высокое содержание сахара, равное в среднем 276 мг%. После первого промывания количество сахара падает в среднем до 175 мг%, после второго — до 125 мг%.

Количество сахара в промывной крови, получаемой при применении лечебной сыворотки, значительно возрастает как при первом, так и при втором промывании. Это объясняется наличием большого количества сахара в вводимой жидкости. Если ко-

личество сахара в цельной крови равно в среднем 276 мг%, то после первого промывания крови оно возрастает до 764 мг%, а после второго — до 925 мг%.

Механизм гипергликемии, обнаруживаемый у скоропостижно скончавшихся, еще не изучен, и причина ее не ясна. С. Д. Балаховский предполагает наличие следующих источников посмертной гипергликемии у внезапно умерших: 1) после смерти гликоген печени и мышц переходит в кровь в виде сахара; 2) гипергликемия может быть обусловлена возникновением известной гипоинсулинемии; 3) процессы тканевого распада могут обусловить дополнительное освобождение сахара.

М. Г. Скундина и А. В. Русаков (1934) считают, что местом усиленной мобилизации сахара в крови является печень, в которой при внезапной смерти под влиянием неизвестных условий происходит усиленный переход гликогена в сахар.

Опыты с перевязкой сосудов, отводящих кровь от печени, показали, что скоропостижная смерть животных не приводила к возникновению гипергликемии. Таким образом, повышенное содержание сахара в фибринолизной крови следует рассматривать как результат дисфункции печени, наступающей при внезапной смерти.

Для клинического применения фибринолизной крови гипергликемия является благоприятным фактором. Известно, что в целях удлинения сроков годности донорской крови в нее в качестве консервирующего раствора добавляют глюкозу. Кровь внезапно умерших содержит достаточное количество консерванта — сахара.

Особенно богата сахаром, как указывалось выше, кровь, полученная в результате промывания сосудистого русла умершего лечебной сывороткой.

М. Г. Скундина и А. В. Русаков (1934) установили зависимость между содержанием сахара в крови и механизмом смерти. Так, в крови умерших после агонии (9 случаев) ими было обнаружено наличие гипогликемии. А. В. Русаков (1935) указывал на снижение процентного содержания сахара в крови в течение 3—4 ч после получения смертельной травмы, тогда как В. А. Неговский (1954) в некоторых случаях отмечает быстрое нарастание количества сахара в крови к концу агонии.

Мы исследовали сахар в 48 образцах крови, изъятой у скончавшихся после агонии различной длительности. Определение производили по методике Хагедорна — Иенсена. Установлено, что абсолютная гипогликемия, скорее значительное снижение содержания сахара в постагональной крови, — явление не столь частое. Из 48 исследований лишь в 8 отмечена гипогликемия, в 16 исследованиях содержание сахара было в пределах нормы, а в 24 — отмечалась выраженная гипергликемия, достигающая в некоторых случаях 300 мг%, а при смерти от диабета — еще больших цифр, до 390 мг%.

Однако, сравнивая гликемию постагональной крови с гликемией у тех же людей за 8, 5, 2 и ½ ч до смерти, мы установили отчетливую тенденцию к ее понижению. Приведем несколько примеров (табл. 27).

Таблица 27

Сравнительное содержание сахара в постагональной крови до и после смерти

Возраст (годы)	Диагноз	Длительность агонии (ч)	Содержание сахара (мг%)		
			до агонии	во время агонии	после смерти
79	Желчный перитонит	2,25	98	114	96
72	Перитонит (тромбоз мозговых сосудов)	12	92	94	76
75	Гипертоническая болезнь, сахарный диабет	5	388	443	290
74	Аденома предстательной железы, эмболия легочной артерии	0,15	216		171

Проведенные исследования позволили установить далее, что содержание сахара в исследуемых образцах крови, изъятие которой производилось в различные часы после смерти больного, столь незначительно отличается, что разница вполне может быть отнесена за счет допустимой ошибки. Это позволяет заключить, что в постмортальном периоде (во всяком случае, в первые 10 ч после смерти) содержание сахара в крови значительно не изменяется и, следовательно, количество его в постагональной крови не связано со сроками ее изъятия.

Сопоставив величину гликемии постагональной крови с длительностью агонии в 50 случаях, мы пришли к выводу, что однозначной зависимости выявить не удастся, поскольку на содержании сахара в крови существенно сказывается влияние основного заболевания. Так, наиболее высокая гипергликемия наблюдалась нами в крови страдавших диабетом и удерживалась на высоком уровне даже в случае длительной агонии (а в крови больной М. даже после длительной агонии, которая длилась около 10 ч, гликемия равнялась 390 мг%).

Таким образом, содержание сахара в посмертной крови тесно связано как с механизмом смерти, так и с характером предшествовавшего страдания. Фибринолизную кровь характеризует выраженная (в среднем 276 мг%) гипергликемия, в то время как в постагональной крови колебания сахара значительны — от выраженной гипогликемии до гипергликемии, в ряде образцов достигающей до 300 мг% и выше. В большинстве образцов постагональной крови содержание сахара не отличается от содер-

жания его в донорской крови, в ряде образцов — превышает его и лишь в небольшом количестве случаев оказывается ниже нормы.

Электролиты

Количественные изменения минерального состава крови, согласно работам Е. А. Савельевой-Неклюдовой (1940), М. Г. Караш (1946) и др., связаны с состоянием вегетативной нервной системы. Отмечено, что раздражение вагуса вызывает повышение уровня калия (К). Это позволяет предполагать, что биологические сдвиги, происходящие при внезапной смерти и воздействующие на вегетативную нервную систему, могут найти отражение в электролитном составе крови.

Определение электролитов фибринолизной крови было произведено нами совместно с И. И. Суворовым в 273 образцах. Отстоявшуюся сыворотку отсасывали для исследования электролитов после заготовки крови.

Электролиты определяли методом пламенной фотометрии. С целью выяснения динамики изменения содержания исследуемых электролитов в зависимости от времени изъятия фибринолизной крови определение производили в разные сроки после смерти (до 20 ч).

Полученные данные приведены в табл. 28.

Таблица 28

Содержание электролитов в сыворотке фибринолизной крови, заготовленной в разные сроки после смерти

	Электролиты	До 3 ч	3—6 ч	7—10 ч	11—15 ч	16—20 ч
Число определений Содержание, мг%	К	50 39,6	48 44,4	37 55,0	28 61,2	8 66,4
Число определений Содержание, мг%	Na	56 273	49 276	34 263	26 260	7 298

Как видно из таблицы, сроки изъятия крови мало влияют на уровень содержания натрия в сыворотке фибринолизной крови, содержание же калия претерпевает большие изменения в зависимости от длительности срока, в течение которого кровь находилась в сосудистом русле умершего. Следует подчеркнуть, что минимальный уровень калия, обнаруживаемый при раннем изъятии крови (в первые 3 ч), почти вдвое превосходит нормальное содержание этого электролита в сыворотке крови живого человека.

На очевидную зависимость увеличения калия в плазме фибринолизной крови от сроков нахождения ее в сосудистом русле

умершего обращает внимание и С. В. Рыжков (1966), расценивая это явление как прогрессирующее «старение» крови.

Можно представить, что колебания температуры окружающей среды также влияют на степень изменений, которые претерпевает кровь до своего изъятия. Мы определили среднее содержание калия в сыворотке крови, изъятый в первые 3 ч, в теплое и в холодное время года. В зимние месяцы содержание этого электролита в сыворотке в среднем составляло 37,4 мг%, в летние — 41,3 мг%. Эти данные свидетельствуют о более энергичном клеточном распаде в теплое время года.

Так как определение кальция на пламенном фотометре дает до 6% ошибок, то изучение содержания этого электролита проводилось по методу де Ваарда в 20 образцах фибринолизной крови, заготовленных в течение одного месяца. В среднем по всей группе содержание кальция незначительно превысило границы нормы (12,4 мг%).

Следуя обычному пути, принятому в наших исследованиях, мы изучили концентрацию электролитов в постагональной крови с тем, чтобы иметь возможность сопоставить полученные данные

Таблица 29

Зависимость содержания калия в постагональной крови от причины смерти

Причина смерти	Число случаев	Содержание калия в сыворотке (мг%)			
		минимальное	максимальное	среднее	σ
Сердечно-сосудистые заболевания	27	16	67	35	16
Почечная недостаточность	10	31	64	47	13
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	10	24	54	36	7,7
Прочие	4	34	53	39	3,5
Всего . . .	51	16	67	39	10,4

с результатами определения электролитов в донорской и фибринолизной крови. Содержание калия в постагональной крови исследовано в 132 образцах сыворотки, полученной от 51 трупа.

Данные о зависимости между причиной смерти больного и величиной калия в постагональной крови представлены в табл. 29.

Содержание калия в сыворотке постагональной крови, изъятый из 51 трупа, оказалось нормальным (т. е. до 23 мг%) лишь в

8 случаях, повышение от 23 до 30 мг% наблюдалось в 7 случаях, от 31 до 40 мг% — в 14, от 41 до 50 мг% — в 17, от 51 до 60 мг% — в 2 и от 61 до 67 мг% — в 3 случаях.

Следует отметить, что все 8 образцов крови с нормальным содержанием калия в сыворотке постагональной крови получены от скончавшихся от заболевания сердечно-сосудистой системы, однако в этой же группе отмечалась и самая высокая гиперкалиемия — 67,5 мг%.

У умерших от воспалительных заболеваний органов брюшной полости, почечной недостаточности и прочих болезней (диабет, пневмония, злокачественные новообразования) мы ни в одном случае не наблюдали нормального содержания калия в сыворотке. Особенно высокая гиперкалиемия обнаружена при почечной недостаточности.

Ретенционная и продукционная азотемия, развивающийся и усиливающийся ацидоз, связанный как с нарастающей азотемией, так и с гипоксией, наблюдаемой в предагональном и агональном периоде, предрасполагают к гиперкалиемии. Наконец, агония, в заключительной фазе которой отмечается децеребрационная ригидность, общие тонические судороги, резкое напряжение конечностей и всей дыхательной мускулатуры, приводит к освобождению калия миофибрилл и увеличению его концентрации во внеклеточной жидкости. Таким образом, казалось бы, создаются благоприятные условия для более или менее мощного потока калия в плазму и гиперкалиемия постагональной крови с точки зрения протекающих обменных процессов вполне объяснима. Однако определение содержания калия в сыворотке крови у 7 больных в последние 1½—8 ч их жизни обнаружило незначительное повышение его (24 мг%) лишь в одном случае, в остальных же шести оно не превышало 22 мг%, т. е. соответствовало норме. Исследования крови, взятой у тех же больных через 2, 4, 6, 8 ч после смерти, обнаружило нарастающее количество калия (от 19 до 48,7 мг%).

Чтобы выяснить связь содержания калия со сроком хранения крови, мы на протяжении 10 дней неоднократно исследовали сыворотку постагональной крови. Полученные результаты приведены в табл. 30.

Как видно из таблицы, колебания в содержании калия в сыворотке крови в зависимости от времени хранения в течение первых 10 сут значительны. Очевидна тенденция его к увеличению по сравнению с количеством, обнаруженным при первичном заборе крови. Это, несомненно, связано с увеличением проницаемости оболочки эритроцитов для ионов калия и прогрессирующим их разрушением, возникающим еще до наступления видимого гемолиза (15—27-е сутки).

В консервированной донорской крови уже с момента ее заготовки также наблюдается прогрессирующее увеличение калия в плазме.

Содержание калия в сыворотке постагональной крови
в зависимости от сроков хранения

Содержание калия в сыворотке постагональной крови (мг%)									
в день забора крови	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки	8-е сутки	9-е сутки	10-е сутки
34,4	—	35,0	—	35,3	—	—	—	36,5	—
49,0	49,9	—	54,8	58,9	—	—	62,0	—	65,9
36,7	—	36,9	37,1	—	—	37,3	—	—	—
47,1	48,0	—	—	51,7	53,5	—	—	58,6	60,7
36,0	39,2	41,5	43,6	—	—	52,0	54,1	—	—
43,3	—	45,6	46,6	49,0	52,1	—	—	—	57,5
19,4	—	20,0	20,6	23,0	23,6	26,0	26,2	—	—
30,3	30,6	30,9	—	—	—	—	37,0	—	—
26,2	—	26,2	26,2	—	—	32,8	33,1	34,9	31,8
39,3	41,7	—	—	48,9	52,0	—	56,4	58,1	—
45,0	47,2	48,9	50,8	—	—	58,7	—	63,9	—
67,0	69,9	72,2	—	76,4	—	—	89,7	—	—
17,3	19,7	—	22,0	26,8	28,4	—	33,9	—	39,0
19,2	20,9	24,5	28,2	—	30,6	—	33,8	37,6	—
36,1	38,8	—	42,6	45,0	—	47,9	50,0	53,4	—

Это увеличение нарастает с каждым днем, и уже к 15—20-му дню хранения количество калия в плазме крови в 3—4 раза превышает первичные показатели, достигая 80 мг% (П. В. Кравченко, В. Е. Волков С. Д. Федоров, 1966). Еще большее увеличение калия обнаружено в жидкой части эритроцитной массы. Так, в отстое от ампулы № 3/3709, заготовленной Московской станцией переливания крови 11/V 1966 г. от донора Г. К. Афанасьева, через 14 сут содержание калия было равно 177 мг%, а в консерванте, изъятом из ампулы эритроцитной массы № 3/3677, заготовленной 12/V 1966 г. от донора Л. Г. Галкиной, то же через 14 дней количество калия равнялось 175 мг% и т. д.

П. В. Кравченко, В. Е. Волков, С. Д. Федоров (1966) считают, что гиперкалиемия может оказать токсическое действие при массивных переливаниях на фоне нарушенного ионного равновесия и поэтому рекомендуют одновременно вести борьбу с гиперкалиемией путем введения реципиенту глюконата кальция или хлористого кальция, которые являются антидотами калия и одновременно устраняют цитратную гипокальциемию.

В отличие от донорской крови, заметная гиперкалиемия которой развивается лишь к 10-му дню хранения, фибринолизная и постагональная кровь несут эту особенность с момента изъятия. Средние показатели содержания калия в сыворотке крови были следующие: в сыворотке донорской крови — 17,5—22,5 мг%, фибринолизной крови — 44,8 мг%, постагональной крови — 39,6 мг%.

Источником гиперкалиемии посмертной крови может быть не только развивающийся гемолиз, но и те процессы, которые происходят в теле человека после смерти.

Если допустить, что при трупном окоченении калий из мышц переходит во внеклеточные пространства и плазму, то становится понятным, почему количество калия в сыворотке умершего непрерывно увеличивается и почему гиперкалиемия в равной степени характерна как для фибринолизной крови, так и для постагональной.

В табл. 31 представлены результаты исследования сыворотки постагональной крови, изъятой в разные сроки после смерти.

Таблица 31

Содержание калия в сыворотке постагональной крови в зависимости от сроков забора

Содержание калия в сыворотке постагональной крови (мг%) в разные сроки после смерти				
2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
19,4	22,6	29,4	32,9	—
27,2	34,1	41,2	46,4	—
34,4	40,2	49,9	—	—
32,2	38,8	—	48,9	51,9
26,2	31,0	39,5	46,8	—
24,0	30,2	—	—	53,4
19,0	—	30,1	—	48,7

Как видно из таблицы, содержание калия в сыворотке постагональной крови претерпевает большие изменения в зависимости от срока, в течение которого кровь находилась в сосудистом русле трупа. Однако и минимальный уровень калия, обнаруженный нами в сыворотке крови, извлеченной через 2 ч после смерти, лишь 4 раза оказался в пределах нормы, через 3 ч после смерти — 2 раза, а в сыворотке крови, изъятой через 4 ч после смерти и более, количество калия почти вдвое превосходило норму.

* * *

Соединения натрия являются постоянной составной частью живых организмов. Общее содержание натрия у животных обычно не превышает 0,2% от веса тела. Около 80% всего натрия, находящегося в организме человека, содержится во внеклеточной жидкости и является ее основным катионом. Это определяет роль натрия в осмотическом давлении этих жидкостей и в обмене воды между клетками и межклеточным пространством.

Нормальная плазма или сыворотка содержит 300—350 мг% натрия, эритроциты — 40—130 мг%, цельная кровь — 180—240 мг%.

Сейчас в литературе уже накоплен значительный материал о содержании натрия при различных патологических процессах, протекающих в организме, однако данные в ряде случаев весьма противоречивы. Так, в патогенезе сердечной недостаточности Fabre с соавторами (1952), Fleckenstein с соавторами (1950), Flear (1960) важное значение придают нарушению обмена натрия и калия. Peters (1948), Н. А. Ардаматский с соавторами (1962), Г. С. Чудновский (1962) при недостаточности кровообращения отмечали гипонатриемию, в то время как Д. Г. Ойстрах (1935), Н. Д. Стражеско (1945), Iseri с соавторами (1960) находили гипернатриемию, а Brieger и Wesson (1953), Fabre с соавторами (1952) выявляли нормальные цифры натрия. На снижение содержания электролитов в сыворотке крови у больных с декомпенсированным легочным сердцем указывает В. Г. Селивоненко (1964). При гипертонической болезни и атеросклерозе А. А. Берестов (1964) находил незначительное повышение натрия в сыворотке крови, не выходящее за границы нормы. Т. Г. Баскакова с соавторами (1966) обнаружили при гипертонии значительное повышение содержания натрия, а при атеросклерозе коронарных сосудов — нормальное его количество. На некоторое снижение уровня натрия в крови в первые дни заболевания острыми пневмониями указывает П. А. Латфуллин (1966). В. Б. Кекало (1966) обнаружил некоторое повышение содержания натрия в сыворотке крови при воспалении червеобразного отростка, понижение — в первые дни после операции и выравнивание к 7—8-му дню при благоприятном послеоперационном течении. При циррозах печени М. И. Шевлягина (1960), Gross и Rubl (1961), Hennrich и Breuer (1959), Lukk с соавторами (1960) находили нормальное содержание натрия в сыворотке крови. Edelman (1960) наблюдал как гипо-, так и гипернатриемию, а Л. Н. Васильева (1966) отмечала, что снижение калия и натрия наблюдается лишь после пищеводно-желудочных кровотечений. На некоторое увеличение количества натрия в сыворотке крови у больных мочевым туберкулезом указывают Kikawa (1960) и Д. Ю. Андрияшек (1966).

В доступной нам литературе мы ни разу не встретили указаний на сколько-нибудь значительное понижение или повышение уровня натрия в сыворотке крови. При исследовании сыворотки фибринолизной крови на электролитный состав, как уже сообщалось выше, не было выявлено значительных колебаний содержания натрия — оно, как правило, было в пределах нормы (в среднем 276 мг%).

Содержание натрия определено в 40 образцах постагональной крови. Исследование проводили методом пламенной фотометрии. Связь между причиной, вызвавшей смерть больного, и

Таблица 32

Содержание натрия в сыворотке постагональной крови в зависимости от локализации патологического процесса, приведшего больного к смерти

Причина смерти	Число случаев	Содержание натрия (мг%)			
		минимальное	максимальное	среднее	σ
Сердечно-сосудистые заболевания	20	250	320	311	25
Почечная недостаточность	8	280	320	290	14
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	10	250	320	286	18
Прочие болезни	2	270	310	290	—
Всего . . .	40	250	320	292	22

содержанием натрия в постагональной крови представлена в табл. 32.

Как видно из таблицы, колебания уровня натрия в сыворотке постагональной крови были в пределах 250—320 мг%, а среднее количество его составляло 294 мг%. Локализация и характер патологического процесса, приведшего больного к гибели, на содержание натрия в сыворотке постагональной крови существенно не отражаются.

Не установлена также связь между количеством натрия в сыворотке постагональной крови и временем ее изъятия из сосудистого русла, прошедшего с момента смерти (табл. 33).

Таблица 33

Содержание натрия в сыворотке постагональной крови, заготовленной в разные сроки после смерти больного

Время, прошедшее от смерти до изъятия крови (ч)	Число случаев	Содержание натрия в сыворотке (мг%)			
		минимальное	максимальное	среднее	σ
2—3	14	250	320	284	22
3—4	18	250	320	294	18
4—5	8	280	320	305	15

Как видно из таблицы, сроки изъятия крови мало влияют на уровень содержания натрия в сыворотке.

Не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на содержание натрия в сыворотке постагональной крови и длительность агонии. Это видно из данных табл. 34.

Содержание натрия в сыворотке постагональной крови в зависимости от длительности агонии

Продолжительность агонии	Число случаев	Содержание натрия в сыворотке (мг%)			
		минимальное	максимальное	среднее	σ
До 1 ч	12	260	320	296	23
Около 2 ч	9	250	320	295	22
Около 3 ч	7	250	320	274	24
Многие часы	11	250	320	293	24
Не установлена (смерть во время сна)	1		320		

Таким образом, ни характер заболевания, ни сроки изъятия, ни длительность агонии существенно не отражаются на содержании натрия в сыворотке постагональной крови. Количество его остается стабильным. Это свидетельствует о том, что поддержание постоянства состава натрия является обязательным условием поддержания гомеостаза внутренней среды организма.

При хранении консервированной крови содержание натрия в плазме также заметно не изменяется (П. В. Кравченко, В. Е. Волков, С. Д. Федоров, 1966), что разрешает считать его одним из наиболее постоянных биохимических показателей крови.

Средние показатели содержания натрия в сыворотке составляли: в донорской крови — 280 мг%, в фибринолизной — 276 мг%, в постагональной — 292 мг%.

Таким образом, по содержанию натрия постагональная кровь мало чем отличается от донорской и фибринолизной.

* * *

В обычных условиях в плазме крови человека количество кальция колеблется от 9 до 11,6 мг%. Из общего количества кальция в сыворотке или плазме крови до 60% находится в форме легко диализирующих и переходящих в ультрафильтрат солей, остальное количество приходится на долю недиализирующих комплексов кальция с белками сыворотки. В настоящее время принято считать, что почти весь кальций этих соединений присутствует в сыворотке в виде Ca^{++} . Недиализирующие и не переходящие в ультрафильтрат соединения представляют собой главным образом комплексные соединения кальция с альбуминами сыворотки. Установлено, что последние (у человека) могут связать 4,7 мг кальция на 1 г азота. Количество связанного с белками кальция, таким образом, варьирует в зависимости от содержания белков, в частности альбуминов, а в связи с этим

изменяется и содержание понов кальция в сыворотке (С. Я. Капланский, 1939).

При стоянии крови происходит, как правило, переход Са и Na из плазмы в эритроциты, а К и Mg — из эритроцитов в плазму. Более или менее постоянный состав в физиологических условиях имеют только плазма крови, спинномозговая и глазная жидкость. В плазме крови, находящейся в организме, цифры для Са на 4—6 мг%, а для натрия даже на 30—100 мг% выше, чем находимые при обычных методах определения, когда до отделения плазмы от эритроцитов проходит 5—10 мин (Waelseh, Kitt e. a., Bustzin, 1935).

По данным Gulaezy (1932), Kimer и Lewis (1932), в эритроцитах человека находятся лишь следы кальция.

Кальций из кишечника всасывается и через систему воротной вены поступает в печень, где на некоторое время задерживается, что обеспечивает равномерное поступление его в периферическую кровь.

Ионы кальция оказывают влияние на ряд основных процессов жизнедеятельности организма — возбудимость нервно-мышечной системы, свертывание крови, проницаемость эндотелия сосудов и т. д. Для поддержания постоянной концентрации кальция в крови при недостаточном поступлении его с пищей или при повышенных потерях большое значение имеет костная ткань, из которой соединения кальция переходят в кровь. Избыточное введение с пищей какого-либо одного вещества отражается на количестве не только этого вещества, но и ряда других. Так, например, введение больших количеств натрия усиливает выделение кальция (С. Я. Капланский, 1939).

Изменения в обмене кальция тесно связаны с рядом факторов: функцией печени, мышечными сокращениями, проницаемостью мембран, биоэлектрическими явлениями и т. д., о чем говорилось ранее. Т. Г. Баскакова с соавторами (1966) отмечают, что у больных гипертонией содержание кальция в крови понижено, в то время как у больных коронарным атеросклерозом оно остается нормальным, а при гипертонии в сочетании с атеросклерозом — повышено. Все сказанное свидетельствует о том, что столь резкие сдвиги в гомеостазе, которые возникают при агонии и смерти, могут вызвать изменения содержания кальция в постагональной крови.

Содержание кальция определено нами в 55 образцах постагональной крови по методу де Ваарда.

Данные о содержании кальция в постагональной крови в зависимости от причин, приведших больных к гибели, приведены в табл. 35.

Как видно из таблицы, содержание кальция в постагональной крови независимо от причины смерти колеблется приблизительно в равных диапазонах. В ряде образцов содержание кальция лишь незначительно превышало норму. Так, из 55 об-

Содержание кальция в постагональной крови в зависимости от причины смерти

Причина смерти	Число исследований	Содержание кальция (мг%)	
		минимальное	максимальное
Сердечно-сосудистые заболевания	24	8,6	13,4
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	15	8,2	13,3
Заболевания мочевой системы	11	8,2	13,0
Прочие болезни	5	8,9	14,2
Всего . . .	55	8,2	14,2

разцов в трех кальций оказался увеличенным от 11,6 до 12,0 мг%, в семи — от 12,0 до 13,0 мг%, в двух — от 13,0 до 13,4 мг% и в одном образце оказался равным 14,2 мг%.

Существенно не изменялось количество кальция в постагональной крови и в зависимости от длительности агонии, что представлено в табл. 36.

Таблица 36

Содержание кальция в сыворотке постагональной крови в зависимости от длительности агонии

Длительность агонии (часы)	Число исследований	Содержание кальция (мг%)	
		минимальное	максимальное
До 1 ч	11	8,6	14,2
До 2 ч	14	9,0	11,8
До 3 ч	16	8,2	13,0
От 3 до 12 ч и более	13	8,6	13,4

Таким образом, изменения электролитного состава в фибринолизной и постагональной крови идентичны и выражаются главным образом в значительной ее гиперкалиемии. Каждый час пребывания крови в сосудистом русле трупа изменяет ее электролитный состав за счет прогрессирующей гиперкалиемии. Это обстоятельство должно быть принято во внимание.

Хлориды

В крови человека и животных имеются самые разнообразные соли соляной кислоты, главную же массу хлоридов крови

составляет натриевая соль (NaCl), содержание которой колеблется от 0,56 до 0,6% по отношению к весу тела (560—600 мг%). В эритроцитах находится главным образом калиевая соль соляной кислоты, а в плазме — кальциевая и натриевая.

Наиболее существенную роль играют хлориды натрия, содержание которых в плазме на 90% обуславливает величину осмотического давления и поддерживает кислотно-щелочное равновесие.

Депо NaCl в организме являются кожа и соединительная ткань, которые стойко удерживают запас хлоридов, даже при недостаточности поступления их с пищей. Выделение хлоридов из организма происходит с мочой и потом, регулируется рядом гормонов, преимущественно гормоном надпочечников.

Хлориды накапливаются в плазме крови при заболеваниях почек, несахарном диабете, содержание их значительно повышается при лихорадочных заболеваниях, связанных со значительным повышением температуры, при воспалении легких. Как правило, понижение количества NaCl в крови сопровождается повышением уровня остаточного азота (хлоридривная азотемия).

Исследование хлоридов произведено нами в 49 образцах крови умерших от различных заболеваний при явлениях агонии.

Зависимость содержания хлоридов крови от причин смерти, длительности агонии и времени забора крови представлена в табл. 37, 38, 39.

Таблица 37

Зависимость содержания хлоридов в постагональной крови от причины смерти

Причина смерти	Число наблюдений	Число случаев	Нормальное содержание (мг%)	Число случаев	Пониженное содержание (мг%)
Сердечно-сосудистые заболевания	29	11	570—602	18	501—556
Почечная недостаточность	12	8	575—670	4	541—556
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	4	2	628—640	2	501—511
Прочие заболевания	4	2	614—620	2	543—565
Всего . . .	49	23	570—670	26	501—565

Содержание хлоридов в постагональной крови, по нашим данным, колебалось в пределах от 501 до 670 мг%, составляя в среднем 584 мг%.

Таблица 38

Влияние продолжительности агонии на содержание хлоридов в постагональной крови

Продолжительность агонии	Число наблюдений	С содержанием хлоридов	
		нормальным	пониженным
До 1 ч	16	8	8
1—2 ч	11	4	7
2—3 ч	10	7	3
Более 3	11	4	7
Не установлена	1	—	1
Всего . . .	49	23	26

Таблица 39

Содержание хлоридов в постагональной крови в связи со временем ее изъятия

Время забора крови	Число случаев	С содержанием хлоридов	
		нормальным	пониженным
2—3 ч после смерти	29	14	15
3—4 ч	10	5	5
4—5 ч	7	4	3
5—6 ч	1	—	1
7 ч	2	—	2
Всего . . .	49	23	26

Из данных табл. 37, 38, 39 следует, что ни причина смерти, ни продолжительность агонии, ни сроки изъятия крови сколько-нибудь существенного влияния на количество хлоридов в крови не оказывают. Аналогичные данные получены при исследовании фибринолизной крови.

Таким образом, содержание хлоридов, как и натрия, относительно постоянно, что свидетельствует о стабильности гомеостазирования этого показателя внутренней среды даже при длительно протекающих терминальных состояниях.

Билирубин

Известно, что гипербилирубинемия наблюдается при повышенном распаде эритроцитов, понижении билирубиновыделительной функции печени и механическом препятствии в желчных путях. Наиболее высокий уровень билирубина в крови (до 50 мг%) наблюдается при механических препятствиях в желчных путях. При паренхиматозных желтухах билирубин крови редко достигает 20 мг%. Более низкая гипербилирубинемия встречается при гемолитической желтухе.

При массивных некрозах печени отмечается высокий уровень «прямого» билирубина в крови. Причиной желтух, сопровождающихся накоплением в крови свободного («непрямого») билирубина (помимо гемолиза), может быть недостаточность энзимных систем (А. Ф. Блюгер, Н. А. Попова, Э. З. Крупникова, 1963).

Гипербилирубинемия может быть функциональной, хронической. В основе ее лежит парциальное нарушение одной из функций печени. Клинически функциональная гипербилирубинемия протекает благоприятно. Она может возникнуть после болезни Боткина, после применения гепатотоксических медикаментов или в результате систематического употребления алкоголя. Однако в половине случаев возникновение функциональной гипербилирубинемии ни с чем связать не удастся (Э. З. Крупникова, О. Я. Карташова, 1965).

Повышенное количество общего билирубина и появление связанного билирубина, свидетельствующего о возможных паренхиматозных нарушениях печени, наблюдается во все периоды ожоговой болезни (В. Г. Шубин, 1966). Пигментная функция печени несколько нарушается при гипертонической болезни, особенно во II и III стадиях (в сыворотке появляется прямой билирубин), что может быть связано с длительным спазмом сосудов печени (А. С. Чижиков, 1961). А. Л. Мясников (1954) связывает дистрофические изменения в печени, наблюдаемые при гипертонической болезни, не только с сосудистыми нарушениями, но и с сердечной недостаточностью — обычным явлением в поздних стадиях заболевания.

Для клинических целей значительный интерес представляет изучение способности сыворотки реагировать с диазореактивом, так как при желтухах различной этиологии характерно присутствие в крови билирубина, который по-разному реагирует на диазореактив. Так, в норме и при гемолитических желтухах содержащийся в крови билирубин дает непрямую реакцию, при механических — прямую, при паренхиматозных желтухах преобладает прямая реакция (С. Д. Балаховский и И. С. Балаховский, 1959). Для точного представления о характере билирубина правильнее пользоваться отдельным определением прямого и непрямого билирубина.

Поскольку вирусные заболевания печени, особенно сывороточный гепатит, представляют одну из главных опасностей в трансфузиологии, определение содержания билирубина в по- смертной крови как показателя поражения печени приобретает особое значение. Важность исследования этого показателя дик- туется тем, что сочетанное изучение характера реакции (пря- мая, непрямая) с определением аминотрансферазной актив- ности позволяет дифференцировать инфекционный гепатит и ме- ханическую желтуху и тем самым устанавливать противо- показания к трансфузии исследуемого образца постагональной крови.

Мы определяли содержание билирубина в 60 образцах пост- агональной крови. Определение производили по методу ван- ден-Берга. В 21 случае осуществляли только количественное определение билирубина и в 39 — количественное и качест- венное.

Во всех образцах крови, в которых определяли лишь количе- ство билирубина (21 случай), значительная гипербилирубинемия не встретилась ни разу — содержание билирубина колебалось от 0,4 до 1,0 мг% (табл. 40).

Т а б л и ц а 40

Количество билирубина в постагональной крови в зависимости от причины смерти

Причина смерти	Число исследова- ний	Количество билирубина (мг%)	
		минимальное	максимальное
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8	0,4	0,7
Воспалительные заболевания ор- ганов брюшной полости	7	0,35	0,9
Заболевания почек	5	0,64	1,0
Гипернефрома	1	0,8	
Всего . . .	21	0,35	1,0

Из 39 образцов постагональной крови, где определялось ко- личественное и качественное содержание билирубина, в семи мы обнаружили непрямую диазореакцию, в восьми — прямую быструю. В 7 образцах с непрямой диазореакцией количест- венное содержание билирубина ни разу не превосходило норму. В 8 образцах с прямой быстрой диазореакцией имела место более или менее выраженная гипербилирубинемия с желтухой и без нее. В первых 4 образцах крови гипербилирубинемия коле- балась в пределах 3,50—5,12 мг%. При безжелтушной форме

содержание билирубина колебалось от 1,28 до 2,56 мг%. В крови тех же лиц при жизни отмечались почти такие же цифры билирубинемии.

В оставшихся 24 образцах постагональной крови диазореакция оказалась прямой замедленной (табл. 41).

Таблица 41

Результаты качественного определения билирубина в постагональной крови в зависимости от причины смерти

Причина смерти	Число случаев с реакцией		
	непрямой	прямой быстрой	прямой замедленной
Сердечно-сосудистая патология	4	3	13
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	1	5	3
Почечная патология	1	—	6
Прочие заболевания	1	—	2
Всего . . .	7	8	24

Из 24 образцов (табл. 41) лишь в двух имело место повышенное содержание билирубина; в одном случае кровь принадлежала 65-летней женщине, умершей от общего атеросклероза, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой недостаточности, в другом — 63-летнему мужчине, страдавшему при жизни гипер-

Таблица 42

Количество билирубина в постагональной крови в зависимости от сроков ее изъятия

Количество билирубина (мг%) в разные сроки после смерти				Количество билирубина (мг%) в разные сроки после смерти			
через 3 ч	через 4 ч	через 5 ч	через 6 ч	через 3 ч	через 4 ч	через 5 ч	через 6 ч
0,9	0,82	0,9	—	0,7	0,75	0,7	—
0,85	0,8	—	0,8	0,5	0,5	—	0,5
0,64	0,7	—	0,65	0,4	—	—	0,4
0,3	0,3	0,3	0,3	0,72	—	—	0,7
0,75	0,75	0,8	—	0,7	0,7	—	0,7
0,25	0,3	—	0,25	0,8	0,8	—	0,8
0,64	0,6	0,7	—	0,57	—	0,6	—
1,2	1,3	—	1,25	0,47	—	—	0,5
0,5	0,5	0,5	—	0,6	0,6	—	—
0,85	0,9	—	0,9	0,25	—	—	0,3
2,56	2,5	2,5	—	0,57	—	0,6	—

тонической болезнью, общим атеросклерозом, сердечно-сосудистой недостаточностью с явлениями кардиального цирроза печени. Как в первом, так и во втором случае увеличение содержания билирубина не достигало больших цифр и равнялось соответственно 1,28 и 1,20 мг%.

В 22 случаях мы производили повторные изъятия крови, чтобы выяснить, не происходит ли увеличение билирубина в первые постмортальные часы. Полученные результаты приведены в табл. 42.

Как видно из таблицы, колебания не выходят за пределы допустимой ошибки анализа. Уровень билирубина в постагональной крови в первые 6 ч после смерти не изменяется.

Таким образом, содержание билирубина в постагональной крови отражает прижизненную билирубинемию и связано с патологическим процессом, протекавшим в организме; по содержанию билирубина в последние дни жизни больного до известной степени можно судить о билирубинемии в постагональной крови; в случае смерти от сердечно-сосудистой патологии, при явлениях почечной недостаточности и ряде воспалительных заболеваний органов брюшной полости показатели билирубина в постагональной крови не отличаются от таковых в донорской и фибринолизной крови.

Холестерин

Холестерин синтезируется преимущественно в печени, которая регулирует его содержание и в плазме, и в других органах. Синтез холестерина понижается с возрастом. Нарушение холестеринобразующей функции печени, встречающееся при глубоком ее изменении, сопровождается гипохолестеринемией. Основным продуктом метаболизма холестерина являются желчные кислоты, и лишь относительно небольшое количество его превращается в гормоны коры надпочечников и в половые гормоны (С. Я. Капланский, 1938).

Свыше 90% холестерина выделяется с желчью, из них 95% экскретируется в виде желчных кислот. Из выводимых желчных кислот 80—90% реабсорбируется, остальные 10—20% теряются организмом.

Стойкая гипохолестеринемия является показателем недостаточности печени, нарушения же кислотно-щелочного равновесия и увеличение фракции ионизированного кальция ведут к усиленному отложению холестерина.

Поскольку инструкция предусматривает недопустимость переливания донорской крови, содержащей более 280 мг% холестерина, представляло интерес выяснить, как изменяется этот показатель в постагональной крови. Исследование холестерина проведено в 44 образцах постагональной крови, полученной от лиц, скончавшихся от сердечно-сосудистых заболеваний, по-

чечной недостаточности, воспалительных заболеваний органов брюшной полости и прочих болезней после агонии. Колебания в содержании холестерина были значительны — от 74 до 290 мг%. Довольно значительная гипохолестеринемия наблюдалась в крови людей, умерших от почечной недостаточности, которая очень часто комбинируется с поражением печени, а глубокие изменения ее паренхимы влекут за собой стойкую гипохолестеринемию. Что касается содержания холестерина в постагональной крови умерших от заболеваний сердечно-сосудистой системы, то сложность сочетаний различных вариантов патологии этой системы не позволяет свести их в единую схему. Можем лишь отметить, что при кардиальном циррозе печени содержание холестерина в постагональной крови было резко уменьшено в 4 случаях (из пяти), а в одном было повышено до 290 мг%. При инфарктах миокарда содержание холестерина было повышено или сохранялось в пределах нормы, а при пороках сердца с резко выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью в большинстве случаев оно было понижено.

Не лишена интереса зависимость холестеринемии от возраста умерших. Соответствующие данные представлены в табл. 43.

Таблица 43

Содержание холестерина в постагональной крови в зависимости от возраста умерших

Возраст умерших (годы)	Число наблюдений	Число случаев с содержанием холестерина		
		в пределах нормы	ниже нормы	выше нормы
20—30	4	1	3	—
31—40	3	—	3	—
41—50	3	1	2	—
51—60	10	3	5	2
61—70	9	3	4	2
Старше 70	15	6	3	6
Всего . . .	44	14	20	10

Как видно из табл. 43, у лиц более преклонного возраста заметны сдвиги холестеринемии в сторону ее повышения.

Наши данные показывают, что длительность агонии не сказывается на показателях холестеринемии (табл. 44).

В 30 образцах постагональной крови определение холестерина сочеталось с определением β -глобулиновой фракции белков, с которой он связан (табл. 45).

Таблица 44

Продолжительность агонии и величина холестерина в постагональной крови

Продолжительность агонии	Число наблюдений	Число случаев с содержанием холестерина		
		в пределах нормы	ниже нормы	выше нормы
До 1 ч	10	5	2	3
1—2 ч	14	2	9	3
2—3 ч	6	1	4	1
Более 3 ч	13	5	5	3
Не установлена	1	1	—	—
Всего . . .	44	14	20	10

Таблица 45

Зависимость холестеринемии постагональной крови от β -глобулиновой фракции сыворотки

Содержание β -глобулинов в постагональной крови	Число наблюдений	Число случаев с содержанием холестерина		
		ниже нормы	в пределах нормы	выше нормы
Ниже нормы	2	—	1	1
Норма	1	1	—	—
Увеличение до 20 мг%	17	10	3	4
Увеличение от 21 до 32 мг%	10	3	6	1
Всего . . .	30	14	10	6

Из табл. 45 видно, что увеличение количества β -глобулинов в сыворотке постагональной крови, наблюдаемое в 27 случаях, сопровождалось гиперхолестеринемией лишь в пяти; в 9 случаях содержание холестерина соответствовало норме, а в 13 оказалось повышенным. И хотя холестерин в крови комплексируется с β -глобулиновой фракцией сыворотки, по содержанию последней нельзя судить о величине холестеринемии.

Таким образом, в постагональной крови умерших при явлениях резко выраженной сердечно-сосудистой и почечно-печеночной недостаточности, а также от цирроза печени отмечается значительная гипохолестеринемия. В постагональной крови

лиц преклонного возраста (старше 70 лет) отмечается гиперхолестеринемия, степень которой связана с основным страданием. Некоторые отклонения в содержании холестерина в постагональной крови как в сторону понижения его (до 75 мг%), так и в сторону повышения (до 290 мг%) свидетельствуют лишь о характере патологического процесса, приведшего к смерти.

Креатинин

Креатинин представляет собой один из конечных продуктов азотистого обмена всех млекопитающих вообще (в том числе и человека), образующийся в результате спонтанного расщепления очень неустойчивого соединения — фосфокреатина, который в свою очередь возникает в мышечной ткани из креатина под влиянием креатинкиназы, акцептирующей фосфорную кислоту аденозинтрифосфата.

В норме уровень креатинина в сыворотке крови колеблется между 1 и 1,5 мг%, поэтому по его содержанию до некоторой степени можно судить о состоянии мышечной ткани.

Количественное определение его основано на свойстве водного раствора креатина при автоклавировании или при кипячении на водяной бане в присутствии кислоты терять частицу воды и осуществляется по методу Яффе.

Содержание креатинина в сыворотке фибринолизной крови исследовано совместно с И. Л. Суворовым в 48 образцах. В 14 из них кровь содержала нормальное количество креатинина, не выходя за пределы 1,5 мг%. У 17 внезапно скончавшихся содержание креатинина в сыворотке крови было в пределах 2,0 мг%, а еще у 17 — выше 2,0 мг%, максимум составлял 2,8 мг%. Таким образом, в 34 образцах сыворотки фибринолизной крови (из 48) обнаружено повышенное содержание креатинина, что достаточно убедительно свидетельствует о гиперкреатинемии крови скоропостижно скончавшихся.

При выяснении причин посмертной креатининемии в первую очередь проверяли зависимость содержания креатинина от срока заготовки крови, изъятие которой осуществлялось в первые 6 ч после смерти, через 7—11 ч и более. Колебания в содержании креатинина в сыворотке крови оказались незначительными. Это позволяет заключить, что сроки заготовки крови из сосудистого русла трупа на этот показатель не влияют.

Более наглядной оказалась зависимость содержания креатинина в сыворотке крови от возраста скончавшихся. Так, в среднем и молодом возрасте содержание креатинина несколько выше, нежели в крови умерших в возрасте старше 50 лет. Объяснить это, видимо, следует тем, что изменения в мышечной ткани в более молодом возрасте в момент внезапной смерти проходят более бурно, а также, возможно, и тем, что в пожилом возрасте мышечная ткань претерпевает уже физиологические изменения.

При исследовании содержания креатинина в сыворотке фибринолизной крови в зависимости от тех патологических состояний, которые обусловили внезапную смерть, было установлено, что показатели креатинина сохраняются в пределах нормы лишь в случае гибели от острой травмы, во всех же остальных случаях (по среднему показателю) они в той или иной степени превышают норму. При гибели от асфиксии наблюдалось более значительное увеличение количества креатинина в сыворотке крови, нежели при смерти от инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, общего атеросклероза, гипертонической болезни, алкогольного отравления.

Исследование креатинина в сыворотке постагональной крови проведено в 11 образцах, полученных от умерших от хронической сердечно-сосудистой недостаточности, почечной патологии и воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Во всех 11 образцах крови установлена выраженная гиперкреатининемия — от 1,87 до 3,1 мг%. К сожалению, небольшое количество наблюдений не позволяет систематизировать данные, распределив их по причинам смерти, возрасту, полу и времени изъятия крови из сосудистого русла трупа. Однако имеются все основания говорить о том, что к повышению креатинина в сыворотке крови приводит не только внезапная смерть, но и смерть после более или менее длительной агонии.

Неорганический фосфор

Значение неорганического фосфора во всякой живой системе общеизвестно, и истощение его резервов неизменно ведет к угнетению ферментной деятельности в клетках и падению уровня энергетического обмена. По содержанию фосфорной кислоты можно судить о состоянии обмена нуклеиновых кислот, в состав которых она входит. Фосфорная группа входит в состав аденозинтри-, ди- и монофосфатов.

Поскольку в процессе углубления патологического процесса и перехода в терминальное состояние имеет место все более глубокое нарушение клеточного метаболизма, данные о содержании неорганического фосфора в крови могут служить показателем изменения ее биологических свойств как трансфузионной среды.

Н. Б. Черняк (1948), исследуя консервированную донорскую кровь в процессе хранения, обнаружил, что содержание сахара в ней постепенно уменьшается, но накапливается неорганический фосфор.

Первые исследования по определению неорганического фосфора в сыворотке фибринолизной крови провели М. Г. Скундина (1940) и позже Е. К. Хализова (1949). Оба автора отметили, что содержание неорганического фосфора увеличивалось в зависимости от срока изъятия крови из сосудистого русла умершего.



Рис. 5. Электрофоретическая лента с нормальным соотношением альбумина и глобулиновых фракций.



Рис. 6. Электрофоретическая лента фибринолизной крови (соотношение фракций нормальное).

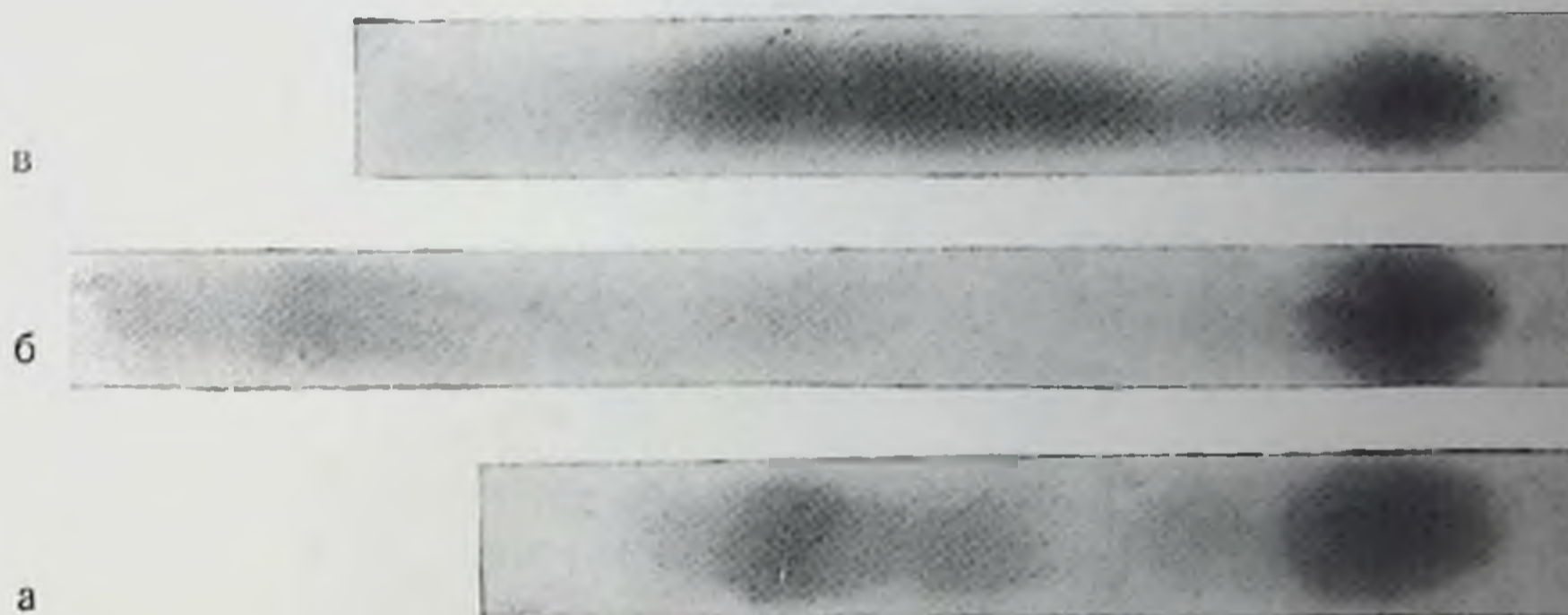


Рис. 7. Варианты электрофоретических лент постагональной крови.

а — электрофоретическая лента с равномерным увеличением глобулиновых фракций; б — электрофоретическая лента с преимущественным увеличением уровня α_2 - и γ -глобулинов при незначительном увеличении β -фракций; в — электрофоретическая лента со значительным увеличением γ -глобулиновой фракции и незначительное увеличение α_1 -, α_2 - и β -фракций.



Рис. 9. Электрофоретическая лента больной К. в период токсикоза. В зоне γ -глобулиновой фракции видно „токсическое пятно“.



Рис. 16. Электрофоретическая лента постагональной крови умершей К. „Токсическое пятно“ отсутствует.

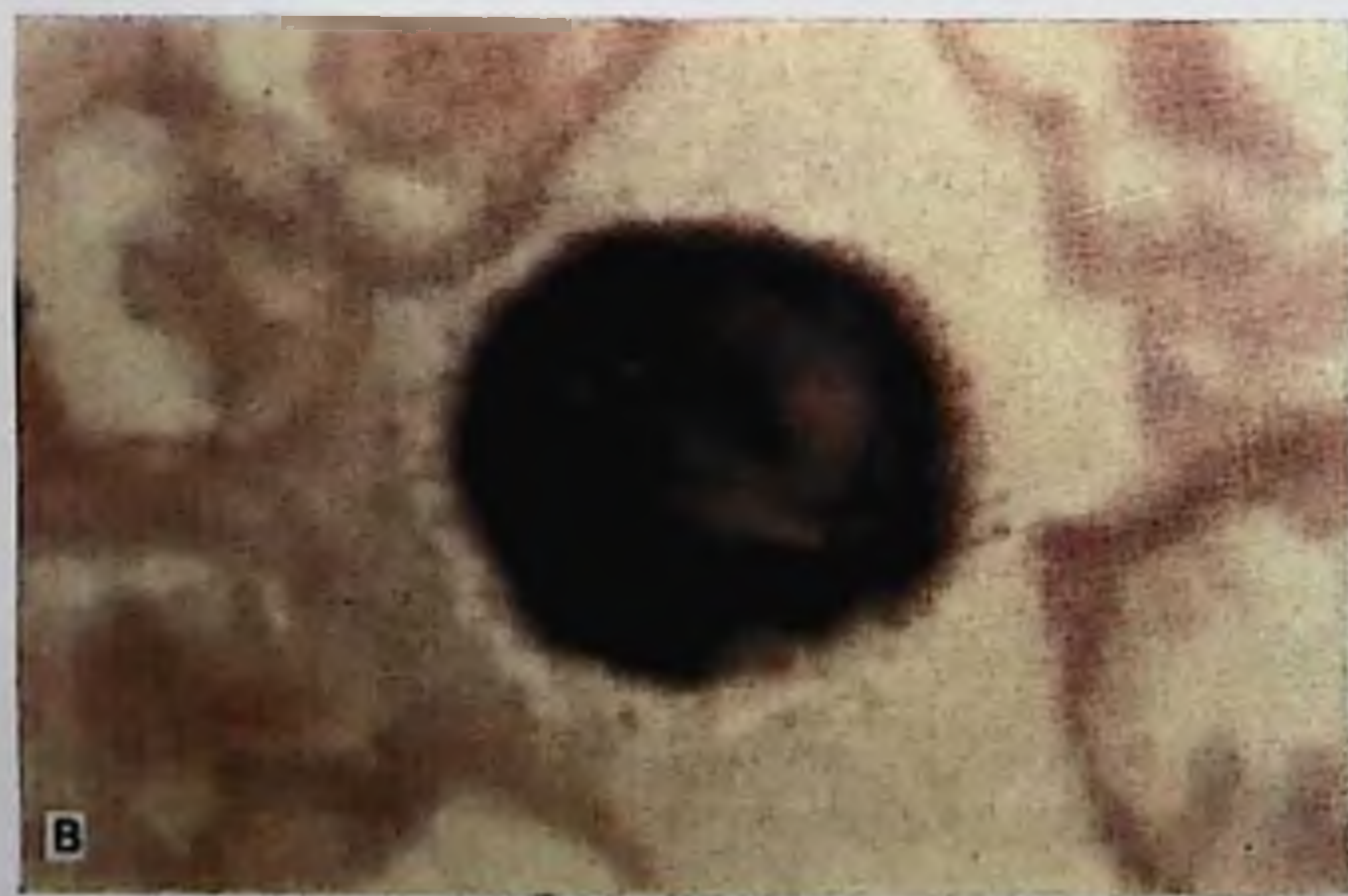


Рис. 17. Содержание фосфолипидов в нейтрофилах периферической крови (2-й день после изъятия). Окраска суданом черным Б.
a — фибринолизная кровь; *б* — кровь донора; *в* — постагональная кровь.

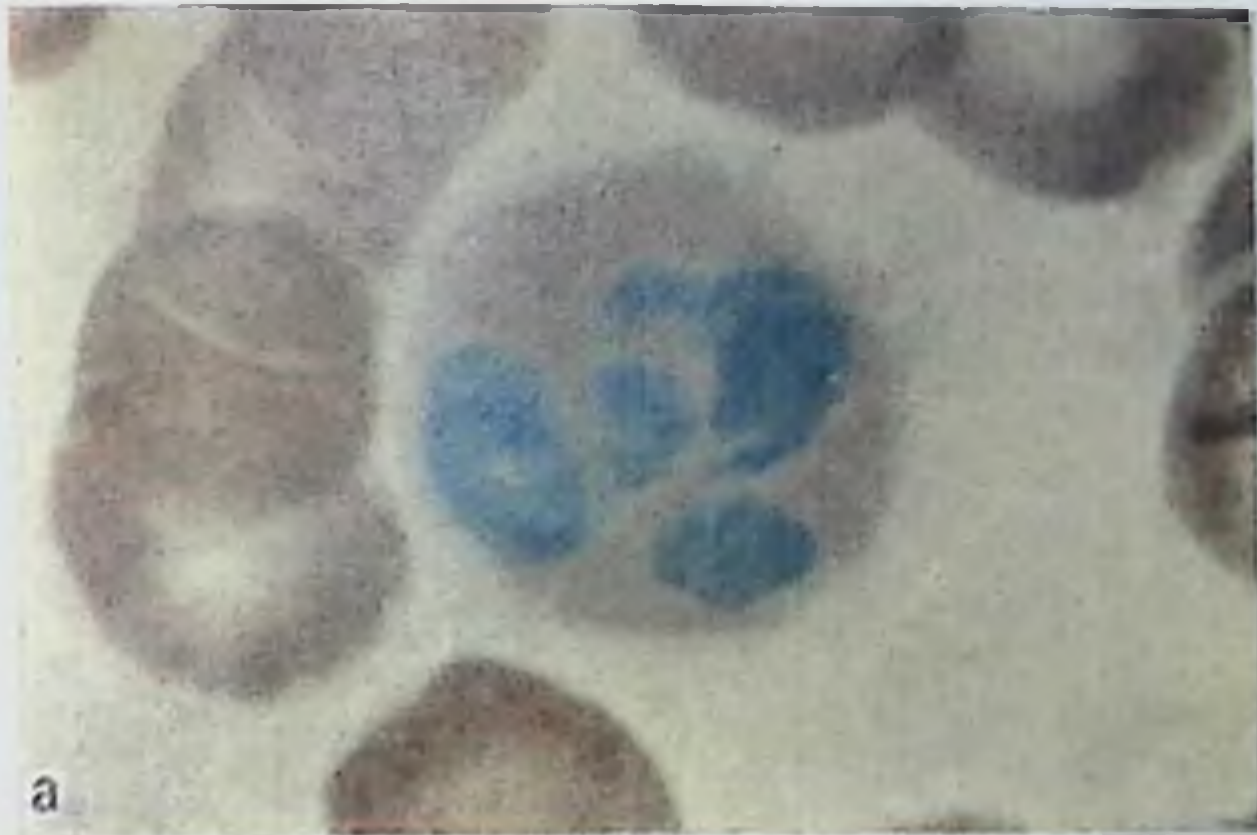


Рис. 18. Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови (3-й день после изъятия). Окраска методом азосочетаний.
а — кровь донора; б — постагональная кровь; в — фибринолизная кровь.

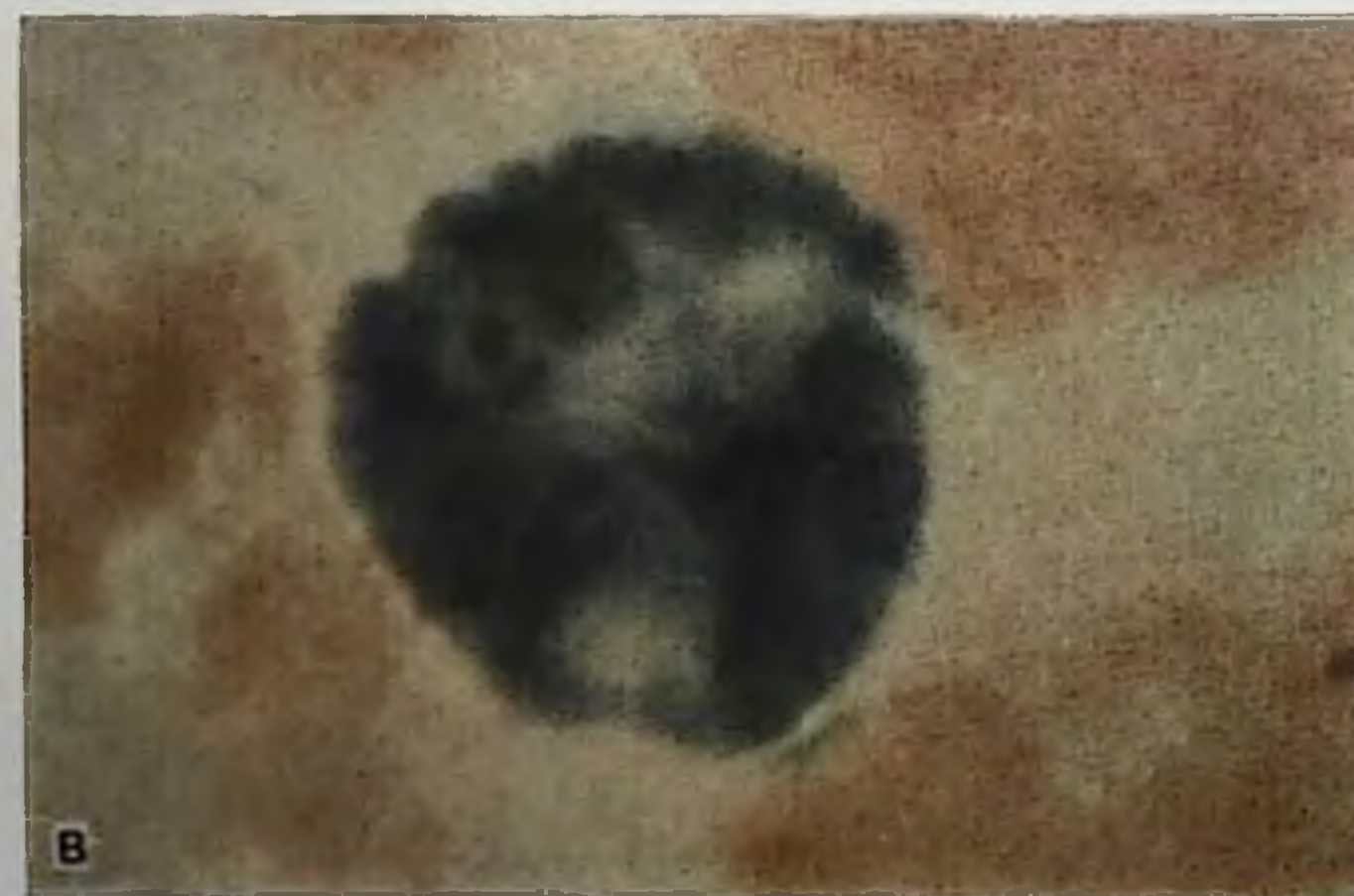
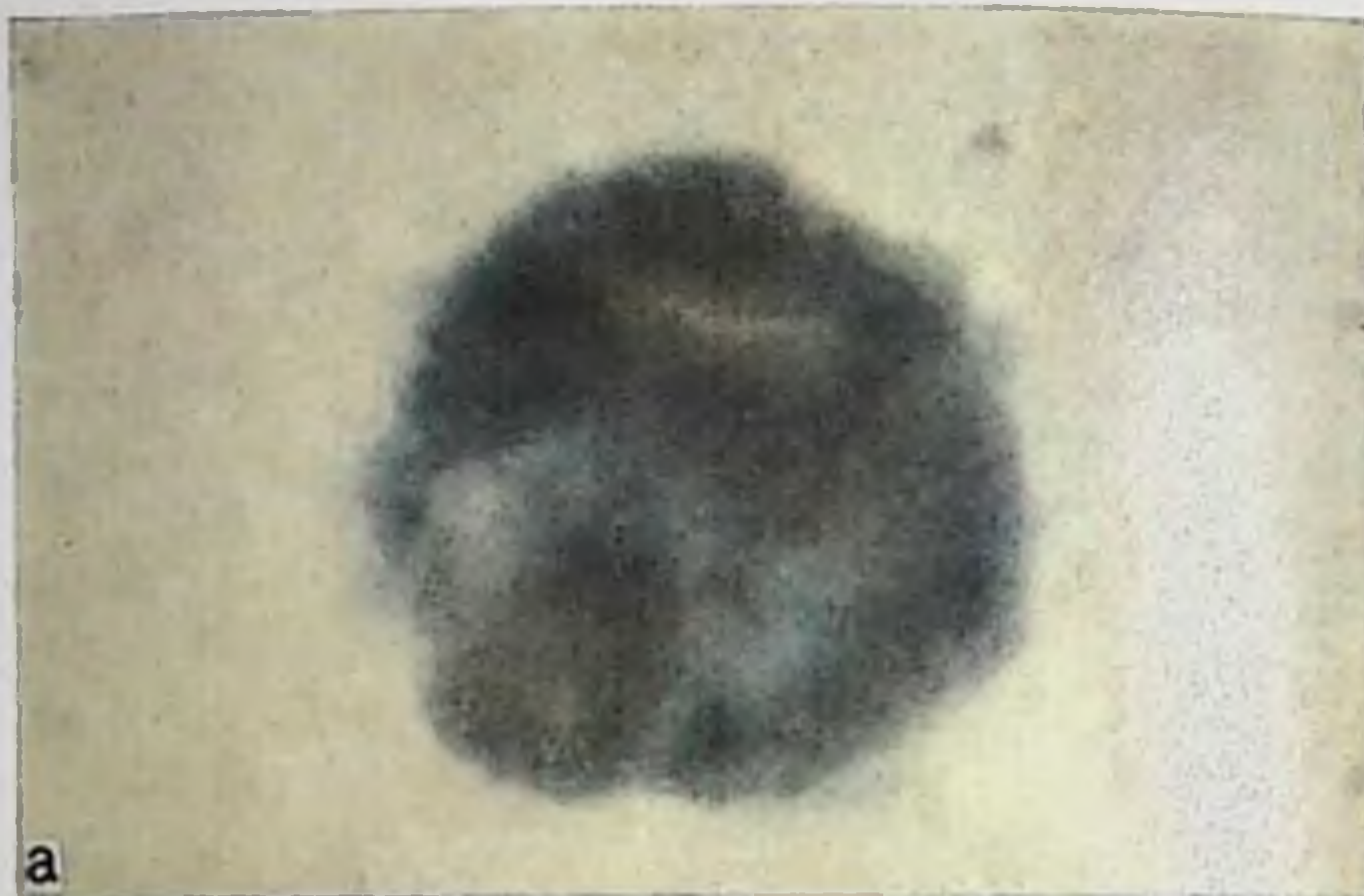


Рис. 19. Активность пероксидазы в нейтрофилах периферической крови (5-й день после изъятия). Окраска бензидином.
a — кровь донора; *б* — постагональная кровь; *в* — фибринолизная кровь.

Так, Е. К. Хализова нашла, что кровь, изъятая в первые 3 ч после смерти, содержала 8,2 мг% фосфора, т. е. вдвое больше нормы, а через сутки — 17,09 мг%. Гиперкалиемия и гипергликемия увеличивались параллельно увеличению содержания фосфора. Однако А. Г. Полубояринова, О. Д. Рудых, Л. И. Беличко и др. (1967) не наблюдали столь значительного увеличения неорганического фосфора в фибринолизной крови при ее хранении.

Проведенные нами исследования постагональной крови, взятой у 39 умерших, подтвердили исследования М. Г. Скундиной и Е. К. Хамцовой о том, что содержание неорганического фосфора при хранении фибринолизной крови увеличивается (табл. 46).

Таблица 46

Динамика нарастания концентрации неорганического фосфора при хранении посмертной крови

День исследования	Концентрация неорганического фосфора (мг%) в крови		День исследования	Концентрация неорганического фосфора (мг%) в крови		
	фибринолизной	постагональной		фибринолизной	постагональной	
1-й	17,1	10,6	8-й	23,3	15,9	
2-й		10,9	9-й		17,2	
3-й		11,4	10-й		17,5	
4-й		13,6	15-й		26,0	
5-й		21,5	14,3		20-й	26,1
6-й			14,8		25-й	28,4
7-й			15,1			

Как видно из табл. 46, концентрация неорганического фосфора в посмертной крови нарастает по мере ее хранения. Причина этого явления заключается в усиленном распаде аденозинтрифосфата и прекращении его ресинтеза. Косвенным подтверждением этого является темп угасания ферментативных процессов в лейкоцитах.

Таким образом, нарастание неорганического фосфора в плазме крови при ее хранении характерно как для донорской, так и для фибринолизной и постагональной крови.

Подведем итог полученным данным в отношении биохимического состава крови рассматриваемых видов.

Прежде всего обращает на себя внимание то обстоятельство, что по ряду таких важных показателей, как содержание натрия, хлоридов, аминокислотный состав, практически нет различий между разными видами крови. По другим показателям, таким, как дифениламинная реакция, содержание серореактивного протеина, аминотрансферазная активность и др., различия ста-

тистически недостоверны, хотя и заметна тенденция к изменению этих показателей в посмертной крови.

Однако имеются показатели, специфичные для фибринолизной и постагональной крови. Так, принципиальным отличием фибринолизной крови является отсутствие в ней фибриногена, настолько выраженное, что мы вправе говорить не о плазме, а о сыворотке. Постоянно наблюдающаяся умеренная гипергликемия и повышенное содержание калия и неорганического фосфора при характерном изменении состава белка — снижении содержания общего белка, альбуминов и α_1 -глобулинов и повышении α_2 -, β -, γ - и суммарного глобулина — указывают на отличия, весьма характерные для фибринолизной крови. Мы вправе считать, что именно ими определяется специфика ее лечебного действия.

Для биохимических показателей постагональной крови характерна изменчивость ее состава, определяемая характером заболевания, приводящего больного к смерти. Этим обусловлен большой разброс величин при высоком содержании таких показателей, как серореактивный протеин, дифениламиновая реакция и некоторые другие. Наряду с этим постагональной крови присущи специфические свойства, связанные с характерными для агонии сдвигами в обмене веществ. Это прежде всего значительное повышение остаточного азота, креатинина, индикана, изменение альбумино-глобулинового коэффициента на фоне увеличения гематокритного числа и нарастающего во времени содержания калия.

В какой степени проводимая терапия и лечебные мероприятия, направленные на борьбу с обменными нарушениями, влияют на свойства постагональной крови?

Проследим это на примере.

Больная К., 18 лет, поступила в больницу 26/V 1972 г. с жалобами на боли в животе, недомогание, субфебрильную температуру, тошноту. Из анамнеза выяснено, что в течение нескольких лет чувствовала недомогание, общую слабость, быструю утомляемость. Эти симптомы сопровождались периодическим появлением субфебрильной температуры, которая держалась месяцы. В поисках причины субфебрилитета в 1967 г. была проведена тонзиллэктомия, и хотя ангины, до этого часто беспокоящие больную, прекратились, недомогание оставалось и периодический субфебрилитет продолжался. Последние полгода больную стали беспокоить тянущие боли в животе, а в ночь с 25 на 26/V боли в правой подвздошной области приняли острый характер. Больная плохо спала из-за болей и утром явилась в приемное отделение больницы, где был диагностирован острый аппендицит и проведена аппендэктомия из косо-поперечного разреза. Операция была выполнена под новокаиновым обезболиванием, была технически проста и прошла без осложнений. Отросток оказался длинным и толстым, но при гистологическом исследовании признаков воспаления обнаружено не было, зато бросалось в глаза резкое развитие в нем лимфоидной ткани (рис. 8).

В послеоперационном периоде первые 4 дня состояние больной оставалось относительно удовлетворительным, хотя держалась субфебрильная температура и больная жаловалась на недомогание, боли в икроножных

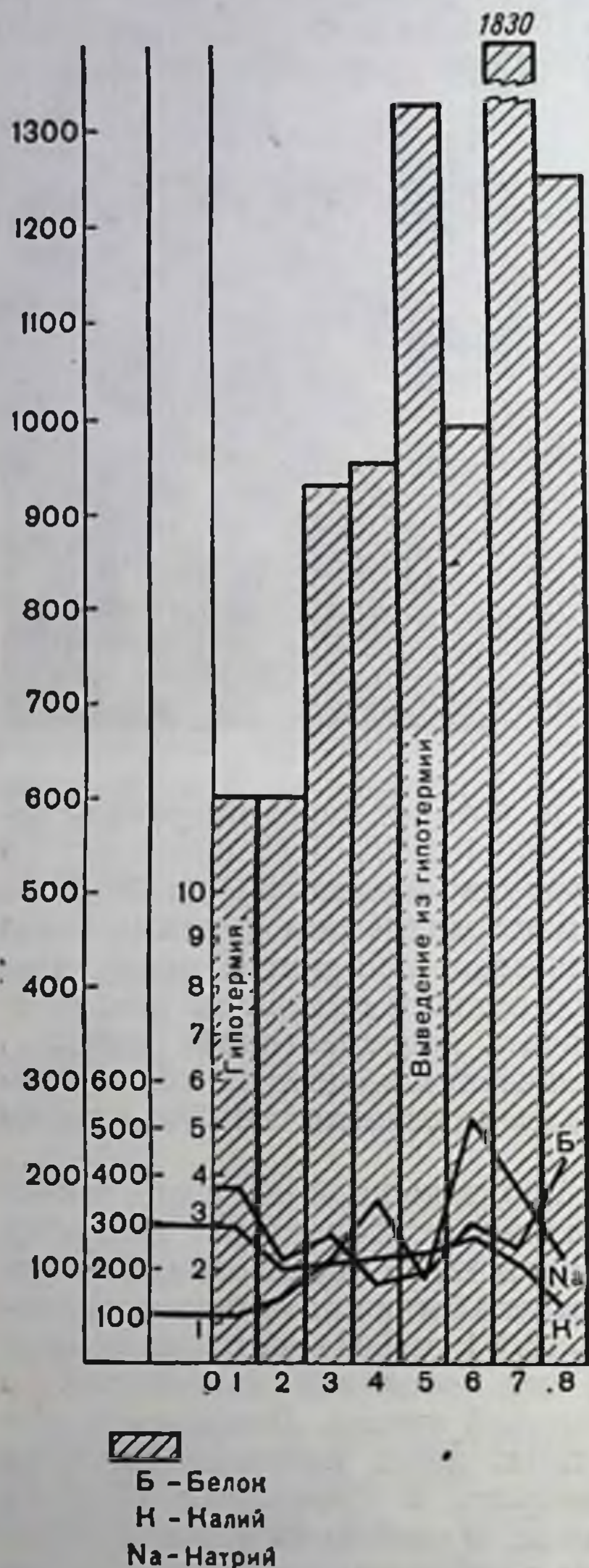
Рис. 8. Микропрепарат червеобразного отростка больной К. Изобилие лимфоидной ткани.



мышцах и пояснице. Количество лейкоцитов, которое перед операцией составляло 11 200, держалось на цифрах 10 800, 11 000, а 30/V снизилось до 8000. Именно в этот день вечером температура повысилась до $38,2^{\circ}$ и, несмотря на применение антибиотиков, в ближайшие дни приняла более выраженный септический характер. Количество лейкоцитов стало увеличиваться. Поскольку со стороны брюшной полости признаков послеоперационного осложнения не было, была начата консервативная терапия, направленная на повышение иммунологических защитных сил. Количество лейкоцитов продолжало увеличиваться и достигло 20 000, а затем и 30 000.

6/VI в левой половине живота и в левой подвздошной области появился инфильтрат без четких границ, глубоко в животе. Характерна динамика течения инфильтрата: границы его менялись и к 12/VI переместились вправо, ближе к ране, с которой к этому времени уже были сняты швы и заживление произошло первичным натяжением. 13/VI инфильтрат был вскрыт через разрез выше операционного рубца, над проекцией максимального приближения инфильтрата к передней брюшной стенке. Оporожнен абсцесс, содержащий до полулитра белого гноя, посев которого оказался стерильным. Пиогенная капсула отсутствовала, а границами абсцесса был рыхлый инфильтрат. Полость дренирована. В состоянии большой улучшения не наблюдалось, высокая температура и лейкоцитарная реакция свидетельствовали о продолжающейся интоксикации и возможном формировании новых абсцессов. Активная дезинтоксикационная терапия — переливание крови, плазмы, белковых сред, введение больших доз антибиотиков (сигмамицина и гарромпицина) — эффекта не дала. Инфильтрат в левой подвздошной области спустя неделю исчез, но появился другой, в эпигастриальной области, где занимал правое подреберье, однако 20/VI к вечеру переместился к центру и принял четкие границы. В этот день был вскрыт второй абсцесс. И на этот раз пиогенной капсулы не было, а в инфильтрате имелись как бы ходы в брюшную полость, отходящие в различных направлениях. Эвакуировано около 300 мл гноя, полость абсцесса дренирована. Посев крови оказался стерильным. Проба на токсичность, проведенная с парамециями, оказалась резко положительной — двигательная активность простейших резко замедлялась к 30-й секунде и прекращалась полностью к 40-й. Наличие токсических начал в крови подтвердило биохимическое исследование. На электрофореграмме (рис. 9) в зоне γ -глобулиновой фракции отчетливо выявлялось так называемое «токсическое пятно». Посев содержимого абсцесса обнаружил рост стафилококка.

Рис. 10. Динамика суточных потерь белка и электролитов у больной К.



Операция не ликвидировала септического состояния, имевшего выраженное клиническое течение. Включение в борьбу с инфекцией антистафилококковой плазмы эффекта не дало. Более того, определение антистафилококкового титра не превышало 2, а содержание γ -глобулинов в абсолютных количествах равнялось 25, т. е. наблюдалась полная ареактивность организма. В пробе с парameциями токсичность сохранялась. И хотя живот оставался мягким и перитонеальные явления отсутствовали, можно было думать, что очагом, вызывающим общую септическую реакцию, является брюшная полость с наличием в ней множественных абсцессов, протекающих при негативных данных локального обследования.

Все это диктовало необходимость вскрытия и широкого дренирования абсцессов после лапаротомии и ревизии брюшной полости. Однако к этому времени состояние больной значительно ухудшилось: пульс достиг 140 ударов в минуту, дыхание — 30, появилась нервная симптоматика (адинамия, дезориентация). Дело осложнилось и тем, что в последние 2 сут почки оказались блокированными и мочевой пузырь оставался пустым, а азотемия нарастала.

При таком состоянии обычный интубационный наркоз мог оказаться недостаточным, ибо новая волна интоксикации в послеоперационном периоде была бы губительной. Оперативное вмешательство решено было провести под интубационным наркозом в условиях лечебной гипотермии.

1/VII больная была введена в состояние лечебной гипотермии, сопровождавшейся снижением температуры в подмышечной впадине до 34° , а в пищеводе и прямой кишке — до 35° (гипотермия проводилась аппаратом «Термохолод»). Произведена широкая лапаротомия. В нижней половине живота обнаружено 4 небольших абсцесса (2 слева и 2 справа), причем на куполе слепой кишки, составляющей стенку одного из абсцессов, имелся некротический дефект, не исходящий из культы червеобразного отростка. Вся брюшная полость, как ячейкам, была усеяна рыхлыми инфильтратами. Абсцессы, содержащие небольшое количество гноя, были опорожнены, слепая кишка выведена в отдельный разрез справа, полости абсцессов дренированы. Больная оставалась в состоянии гипотермии, и в дальнейшем брюшную полость повторно обрабатывали мыльной пеной, промывали антибиотиками.

Характерно, что введение в гипотермию резко снизило энергетические расходы организма, а потери белка и солей, как это видно из кривых (рис. 10), уменьшились. В первые же сутки гипотермии получено 970 мл мочи,

что по концентрационным и фильтрационным показателям свидетельствовало о нормализации функции почек. Функциональная деятельность печени также была восстановлена, что прослеживалось по выведению синего Эванса, по аминотрансферазной активности и другим показателям.

В этом периоде нормализовались и показатели крови. Количество лейкоцитов с 38 000 снизилось до 8000, частота пульса снизилась до 80 ударов в минуту. Со стороны брюшной полости наблюдалась следующая положительная динамика. 3/VII при повторной санации брюшной полости выявилось: сальник, ранее пропитанный гноем, выглядит чистым, розовым, темные участки по ходу кишечника выстланы розовыми грануляциями, видны обильные грануляции в местах абсцессов, полости которых значительно уменьшились. Таким образом, репаративные процессы были налицо. Небольшое количество гноя в брюшной полости удалено во время санации диализирующим раствором. В общем состоянии больной также наблюдались положительные сдвиги: активность ферментов резко повысилась, гемодинамические показатели были стабильны. Температура тела поддерживалась на $34,5^{\circ}$. В соответствии с показателями объема циркулирующей крови и его производных проводили коррекцию обменных нарушений путем инфузионной терапии. 4/VII вновь произведена санация брюшной полости. Обнаружено, что края брюшной раны некротизированы в виде узкой полосы с обеих сторон. В брюшной полости свободного гноя, как это было накануне, нет, верхняя половина живота чистая, петли тонких кишок утонули в грануляциях, брюшина в области малого таза розовая, полости бывших абсцессов выполнены грануляциями.

Снова произведена обработка брюшной полости мыльной пеной и диализирующим раствором, иссечены некротизированные края срединной раны. В брюшной полости оставлены 2 резиновые трубки и на переднюю брюшную стенку наложено 3 наводящих шелковых шва, под которые подведены тампоны с полимиксином. К утру 5/VII состояние больной оставалось стабильным, АД 120/80 мм рт. ст., пульс 80 ударов в минуту, ритмичный, температура тела поддерживалась на уровне 33° в прямой кишке и $33,3^{\circ}$ в пищеводе. В ферментограмме произошли следующие изменения: активность щелочной фосфатазы снизилась с 243 до 206 ед., пероксидаза стала активнее, дегидрогеназа оставалась в пределах нормы, так же как и общее число лейкоцитов (7300). За сутки больная выделила 940 мл мочи, в которой обнаружены лишь следы белка, до 20—30 неизмененных эритроцитов в поле зрения и единичные гиалиновые цилиндры.

По данным показателей объема циркулирующей крови (ОЦК) плазматический объем (ПО) достиг нормы, глобулярный объем (ГО) оставался недостаточным, составляя всего 10%. Сохранился дефицит калия (27%) при нормализации натрия. Увеличилось выведение солей с мочой (калия до 3 г, натрия до 2 г). Концентрация белка в крови увеличилась до 6,3 г%, концентрация мочевины снизилась до 70 мг%, содержание глюкозы составляло 243 мг%. Приведенные данные свидетельствовали о том, что инфузионная корригирующая терапия оказалась эффективной; свободное мочеотделение со снижением содержания мочевины в крови свидетельствовало о достаточной функциональной деятельности почек; функциональные пробы печени, а также разрушение синего Эванса говорили о том, что и со стороны печени явлений гепатаргии нет.

На фоне такого, казалось бы, общего благополучия контрастом выглядела брюшная полость во время четвертой санации 5/VII. Края раны вновь некротизировались на 0,5 см в окружности; на сальнике, накануне розовом и чистом, появился участок некроза. Хотя свободного гноя в брюшной полости и не было, она источала легкий ихорозный запах. Пышное разрастание грануляций приостановилось. Рану обложили тампонами, пропитанными полимиксином, края раны иссекли, брюшную стенку инфильтрировали новокаином в целях предупреждения дальнейшего некроза.

Оценивая проводимую терапию и состояние больной, можно было прийти к следующему выводу. В условиях длительной лечебной гипотермии наблюдалась положительная динамика обменных процессов: снижение лейко-

цитарной реакции и положительные сдвиги в ферментограмме. Были сняты симптомы интоксикации и удалось добиться стабилизации гемодинамических показателей и устранения острой печеночно-почечной недостаточности. Явления перитонита были устранены, и брюшная полость представляла собой рану размером 10×15 см, заполненную грануляциями. Удалось добиться восстановления кишечной деятельности, поскольку стома регулярно функционировала. Однако к 5-му дню положительная динамика со стороны раны как бы внезапно остановилась. На левой голени появились отеки; наметились очертания пролежней в области крестца и на пятках. В связи с изложенным решено приступить к выведению больной из гипотермии с 13 ч 5/VII.

Постепенно, на протяжении 10 ч, температура в прямой кишке повысилась с 33,4 до 35,8°. Пульс участился до 120 ударов в минуту. Реакция зрачков живая, электроэнцефалограмма свидетельствовала о пробуждении сознания; на фоне тета-волн появились α - и β -ритмы. ЭКГ нормализовалась. Стала прослушиваться бурная перистальтика кишечника. Однако 6/VII около 7 ч утра внезапно повязка обильно промокла каловым содержимым. При осмотре брюшной полости обнаружено, что рана покрыта слоем жидкого кала. После отмывания ее найдена причина этого осложнения — выше стомы, в месте перехода слепой кишки в восходящую, имеется дефект с некротизированными краями, через который выделяется жидкий кал. Сама кишка плотно фиксирована грануляциями. В этих условиях не оставалось ничего другого, как отвести содержимое кишечника от места дефекта через рану наружу с помощью резиновой трубки и тампонов.

В дальнейшем продолжалось выведение больной из состояния гипотермии: температура к 23 ч 6/VII в подмышечной впадине 37,2°, в прямой кишке — 38,3°. Больная открывает глаза, выполняет команды анестезиологов.

7/VII к утру состояние ухудшилось, температура в подмышечной впадине 38°, а после введения амидопирна — 37°. Однако тахикардия нарастала, пульс 140 ударов в минуту, слабого наполнения. Диурез сохранялся. В дальнейшем состояние больной продолжало ухудшаться, и при явлениях нарастающей тахикардии она скончалась 9/VII в 7 ч 30 мин.

На секции обнаружен септический процесс, поражающий паренхиматозные органы, легкие, подкожную клетчатку. Обнаружена и причина сепсиса — гранулемы у корней трех зубов, представляющие собой полости, наполненные гноем.

Таким образом, больная страдала хроническим сепсисом. Ферментограмма больной К., представленная в табл. 47, отражает динамику патологического процесса на протяжении лечения.

Как видно из таблицы, 8/VI, в разгаре септической атаки, высокая активность щелочной фосфатазы и повышение содержания фосфолипидов при близких к норме показателях дегидрогеназ свидетельствовали о том, что процессы клеточного метаболизма еще находились на достаточном уровне, и только снижение активности пероксидазы говорило о наличии токсемической гипоксии. Перед введением в гипотермию в ферментограмме произошли изменения, свидетельствующие о наличии глубокого токсикоза: активность щелочной фосфатазы снизилась, сукцинатдегидрогеназ — резко повысилась, что являлось показателем нарушений глицерофосфатного шунта. Гипоксия углубилась, возросло лишь содержание фосфолипидов — обычный показатель напряжения метаболических процессов в клетке.

Ферментограмма больной К.

Дата исследования	Щелочная фосфатаза	Пероксидаза	Фосфолипиды	Дегидрогеназы		Лейкоцитарная реакция
				сукцинат	α -глицерофосфат	
	35,3	272	155	59,9	32	
8/VI	243	251	167	50	30	17 000
1/VII	146	225	188	189	93	26 000
4/VII	243	242	102	79	31	13 100
5/VII	206	272	120	108	47	7 300
6/VII	154	254	92	82	52	7 100
7/VII	171	205	110	87	61	4 500
8/VII	188	224	87	102	69	13 800
1/VII	161	228	174	54	46	34 000
2/VII	180	176	160	95	31	31 000
3/VII	206	216	177	66	31	30 500
При терминальном состоянии	108	227	102	38	57	10 000

Введение в гипотермию резко изменило картину. Темп энергетических потерь резко упал, что немедленно отразилось на ферментограмме — активность ферментов снизилась, а количество лейкоцитов упало до 10 000. В дальнейшем параллельно с активизацией репаративных процессов в брюшной полости и снижением белковых и электролитных потерь наметилась нормализация и ферментограммы. Активность ЩФ постепенно снижалась. К моменту выведения из гипотермии показатели ферментограммы были наиболее благоприятны при лейкоцитарной реакции 7300, тканевая гипоксия отсутствовала. Однако по мере выхождения из гипотермии вновь стали появляться симптомы интоксикации. К 8/VII появились признаки ухудшения: активность пероксидазы оставалась низкой, активность дегидрогеназ снова возросла, содержание фосфолипидов резко упало. Иными словами, ферментограмма свидетельствовала о крайнем напряжении деятельности ферментов, однако полного срыва еще нет, поскольку α -глицерофосфатный шунт работает.

Ниже приводится динамика ОЦК и его производных в период гипотермии. Исходный фон представлял резкое снижение ОЦК со сдвигом влево. С началом гипотермии ОЦК стал проявлять тенденцию к нормализации, т. е. объем крови увеличился и наметилось движение показателей к границам нормы, обозначенной на рис. 10 пунктиром. В дальнейшем эта тенденция сохранялась. 2 и 3/VII ОЦК продолжал увеличиваться и тенденция к нормализации стала более заметна. Квадрат ОЦК сместился вправо, что свидетельствовало о нормализации показателей и приближении их к «золотой» пропорции, отражающей устойчивость гомеостаза (рис. 15).

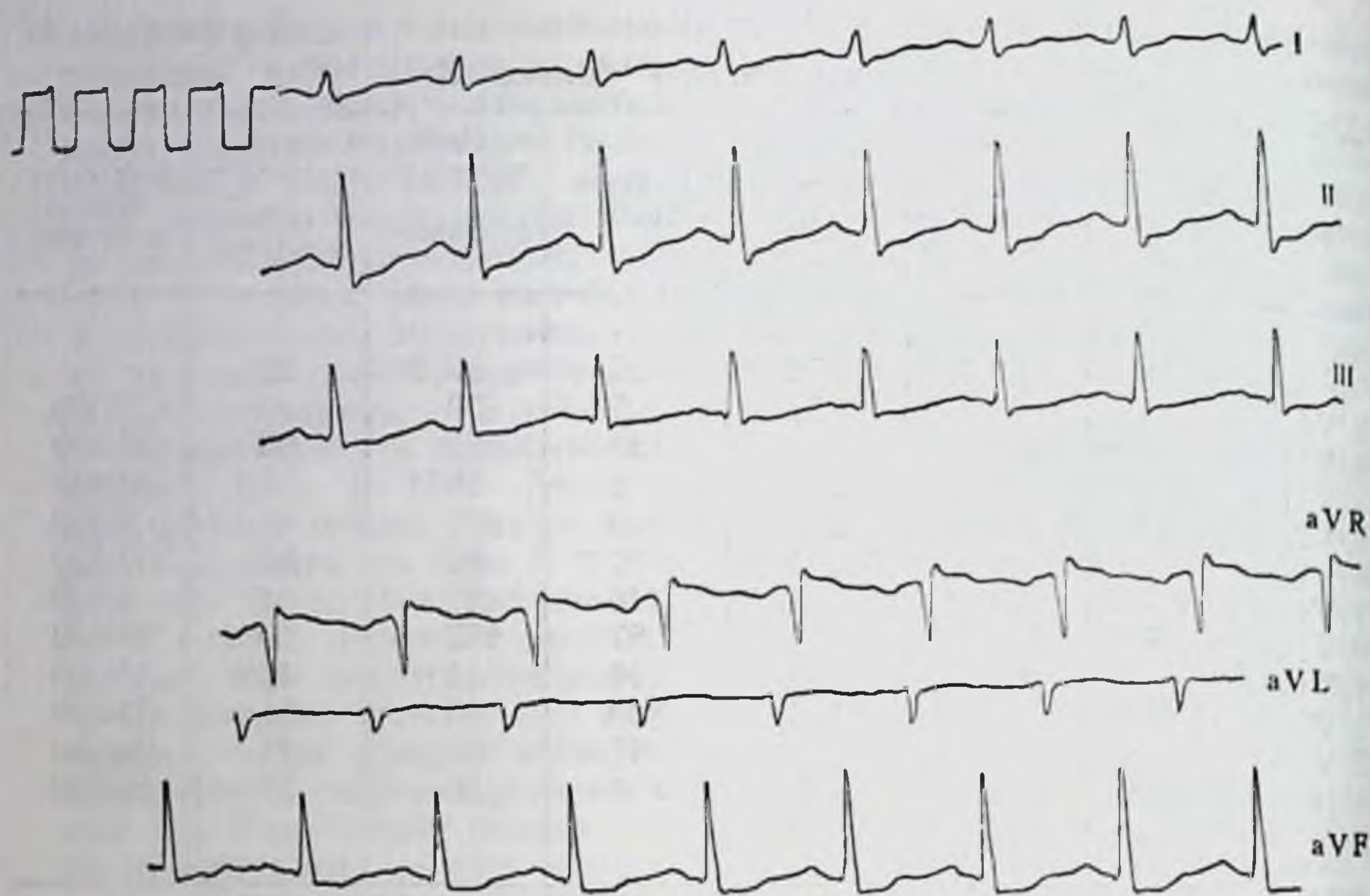


Рис. 11. Электрокардиограмма больной К., находящейся в состоянии гипотермии.

Снятие гипотермии повело к рецидиву обменных нарушений. К 8/VII квадрат, отражающий ОЦК на графике, полностью совпал с исходным. Прогностически не вызывало никаких сомнений, что развязка будет роковой.

На рис. 10 приведено графическое изображение динамики выведения суточного количества белка, солей Na и K, выводимых с мочой. Исходные данные свидетельствовали о значительных потерях белка и солей. Так, 30/VI количество выведенного азота равнялось 76 г, калия — 2,5 г, натрия — 3,5 г. При введении больной в гипотермию потери сразу уменьшились и до 5/VII приближались к границам нормы. По мере выведения из гипотермии ритм расхода этих веществ резко ускорился и приблизился к исходным значениям. На рис. 10 четко видно снижение количества выведенного белка и солей, что свидетельствует об уменьшении темпа распада белка, а это ведет к разгрузке выделительных систем. Это хорошо прослеживается и по диурезу: предшествовавшая гипотермии анурия сменилась диурезом, который даже после снятия гипотермии все еще оставался высоким и достигал 1830 мл, а накануне смерти снизился до 1200 мл.

Концентрационные показатели содержания белка и солей в моче были близки к нормальным. Наблюдалась нормализация и гемодинамических показателей: АД держалось на нормальных цифрах, пульс соответствовал температуре, на ЭКГ и ЭЭГ не было заметно никаких возмущений (рис. 11—14).

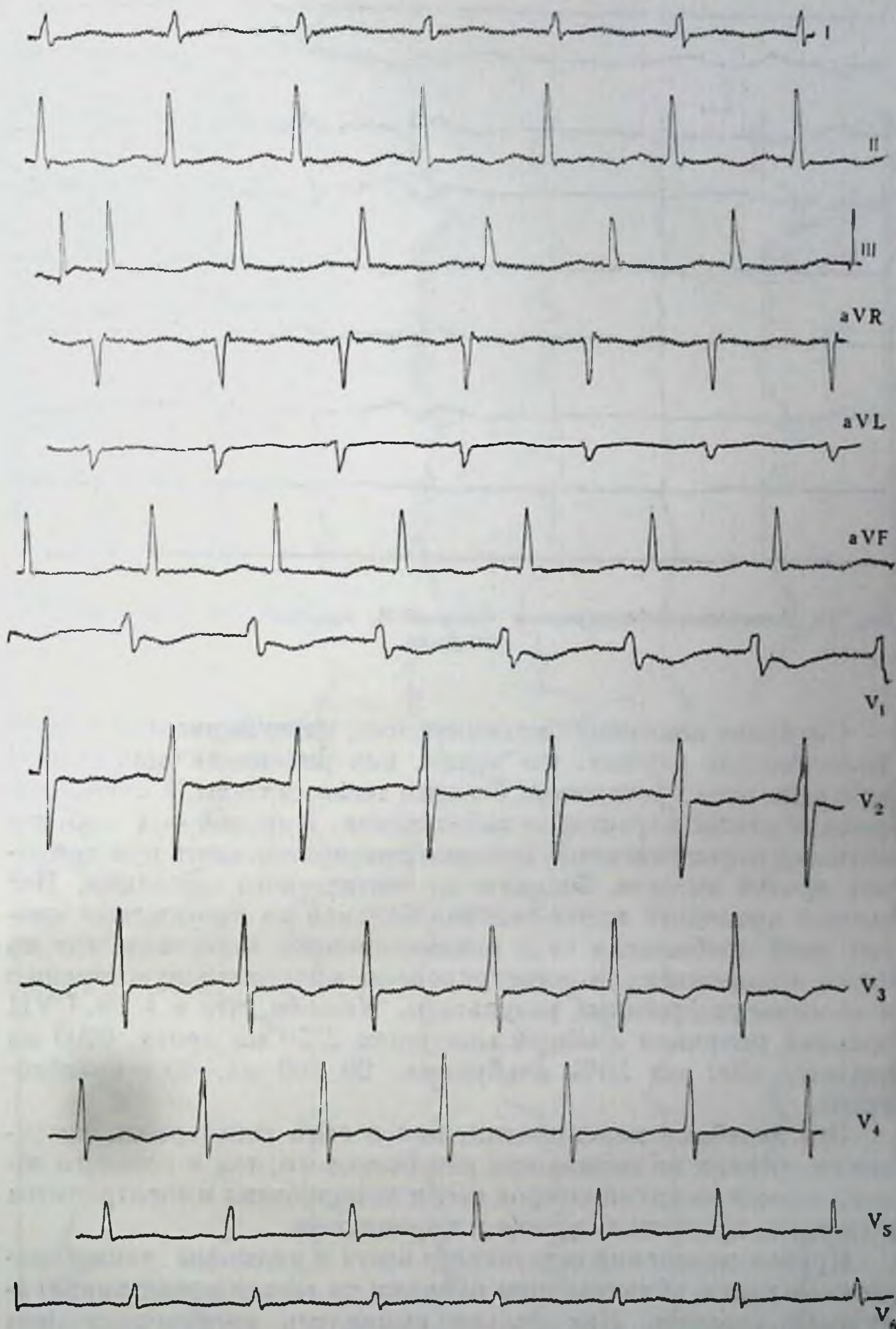


Рис. 12. Электрокардиограмма той же больной, что и на рис. 11, по выходе из состояния гипотермии.

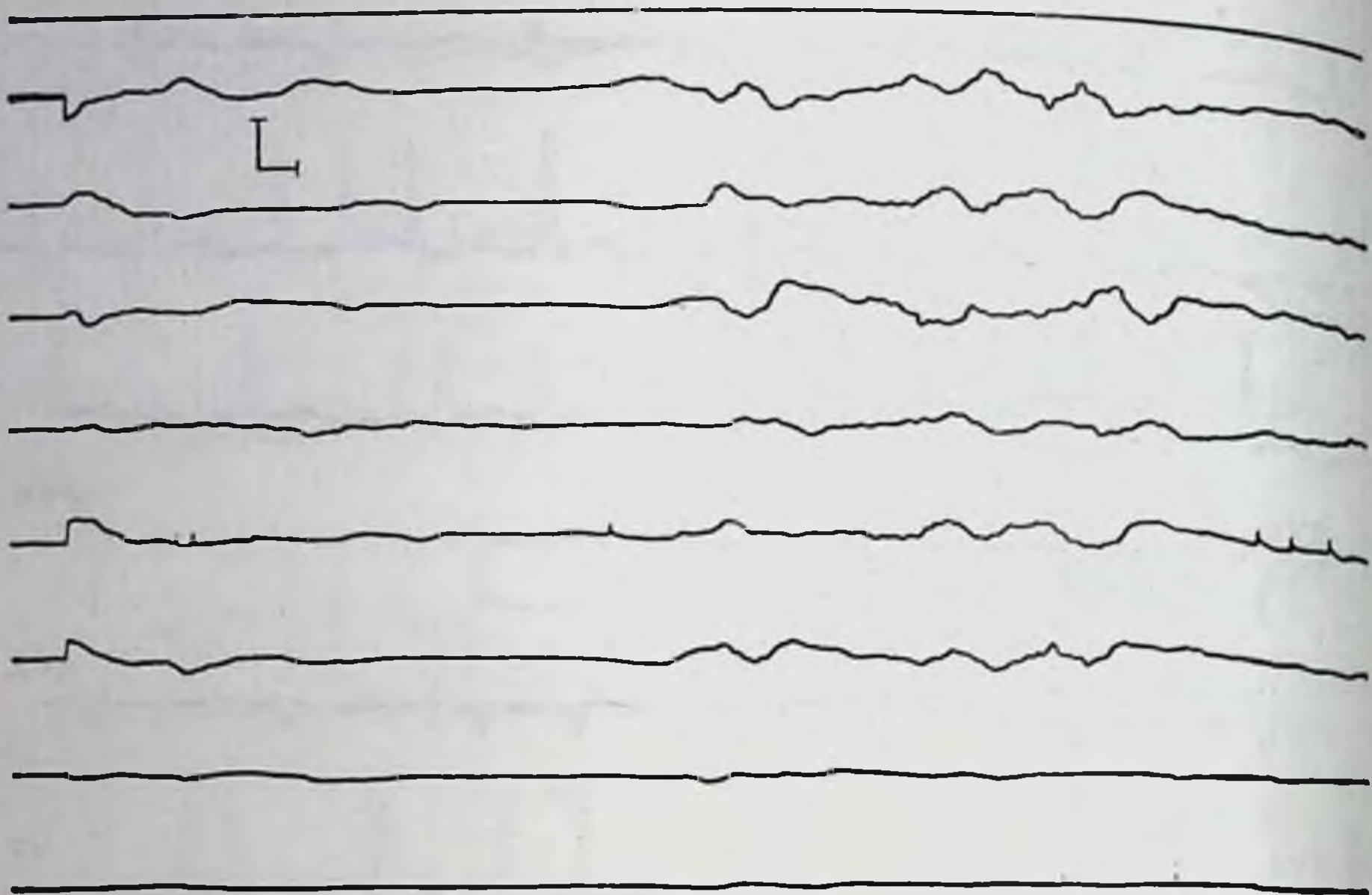


Рис. 13. Электроэнцефалограмма больной К., находящейся в состоянии гипотермии.

Оценивая динамику биохимических, цитохимических и морфологических данных, мы видим, как изменения показателей крови на всем протяжении болезни тесно связаны, с одной стороны, с самим характером заболевания, с другой — с теми лечебными мероприятиями, которые предпринимались при попытках врачей вывести больную из септического состояния. Нет смысла приводить карту ведения больной на протяжении многих дней пребывания ее в реанимационном отделении, где по часам расписывали и регистрировали многоплановую терапию и ее непосредственные результаты. Укажем, что с 1 по 7/VII больная получила в общей сложности 2250 мл крови, 5900 мл плазмы, 1000 мл 20% альбумина, 20 700 мл, 30 г антибиотиков.

Эти лечебные мероприятия, как и сама гипотермия, несомненно, влияли на показатели как белкового, так и солевого обмена и даже на какой-то срок свели потери белка и электролитов к цифрам, приближающимся к нормальным.

Кривая изменений остаточного азота и индикана также свидетельствует о значительном влиянии на состав крови корригирующей терапии. Как только выявились противопоказания к дальнейшему проведению гипотермии и аппарат был отключен, больная стала медленно согреваться и все ранее имевшиеся признаки септического состояния стали рецидивировать. Раньше всего это стало заметно по повышению температуры, учащению пульса. Содержание остаточного азота снова возросло

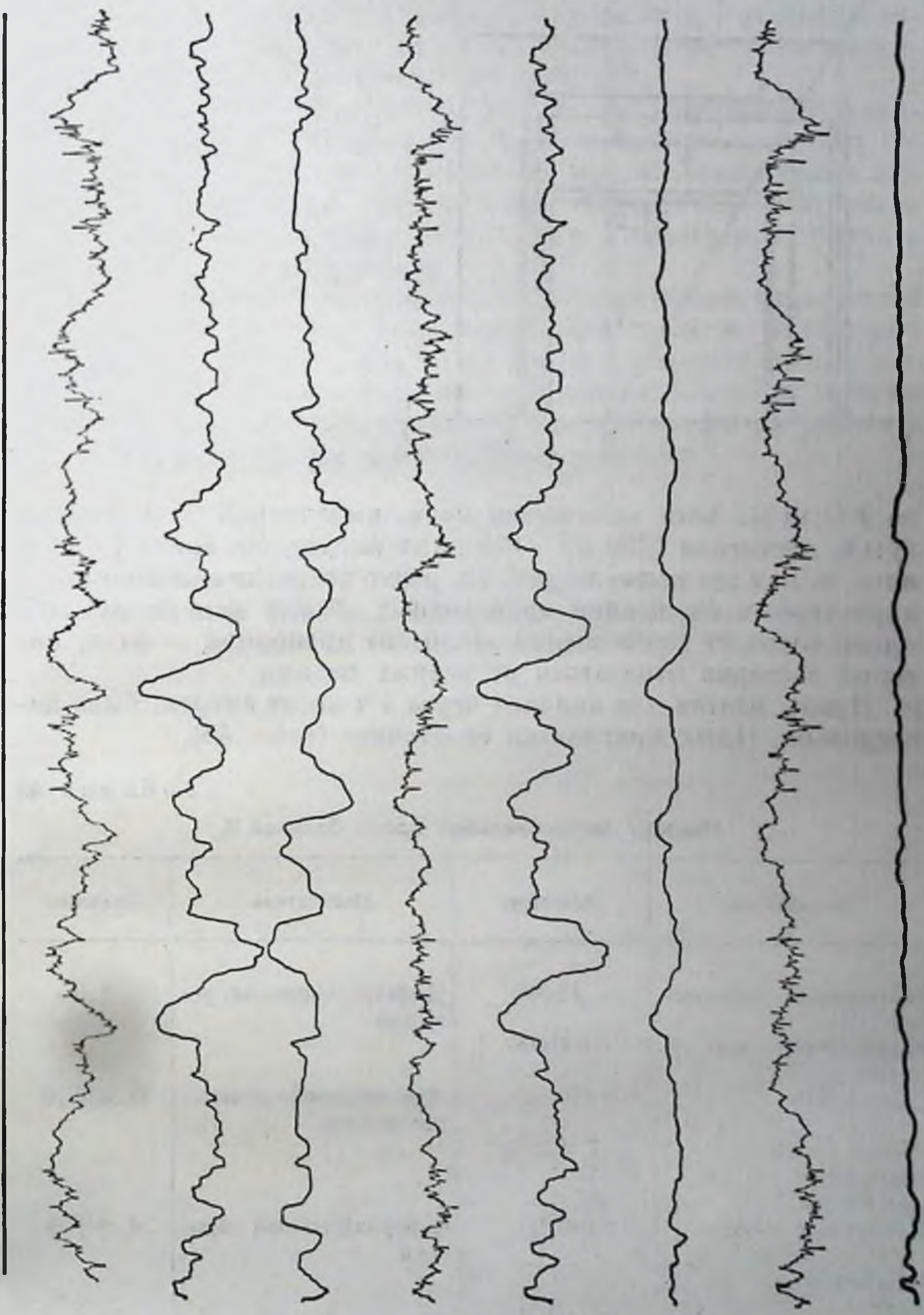
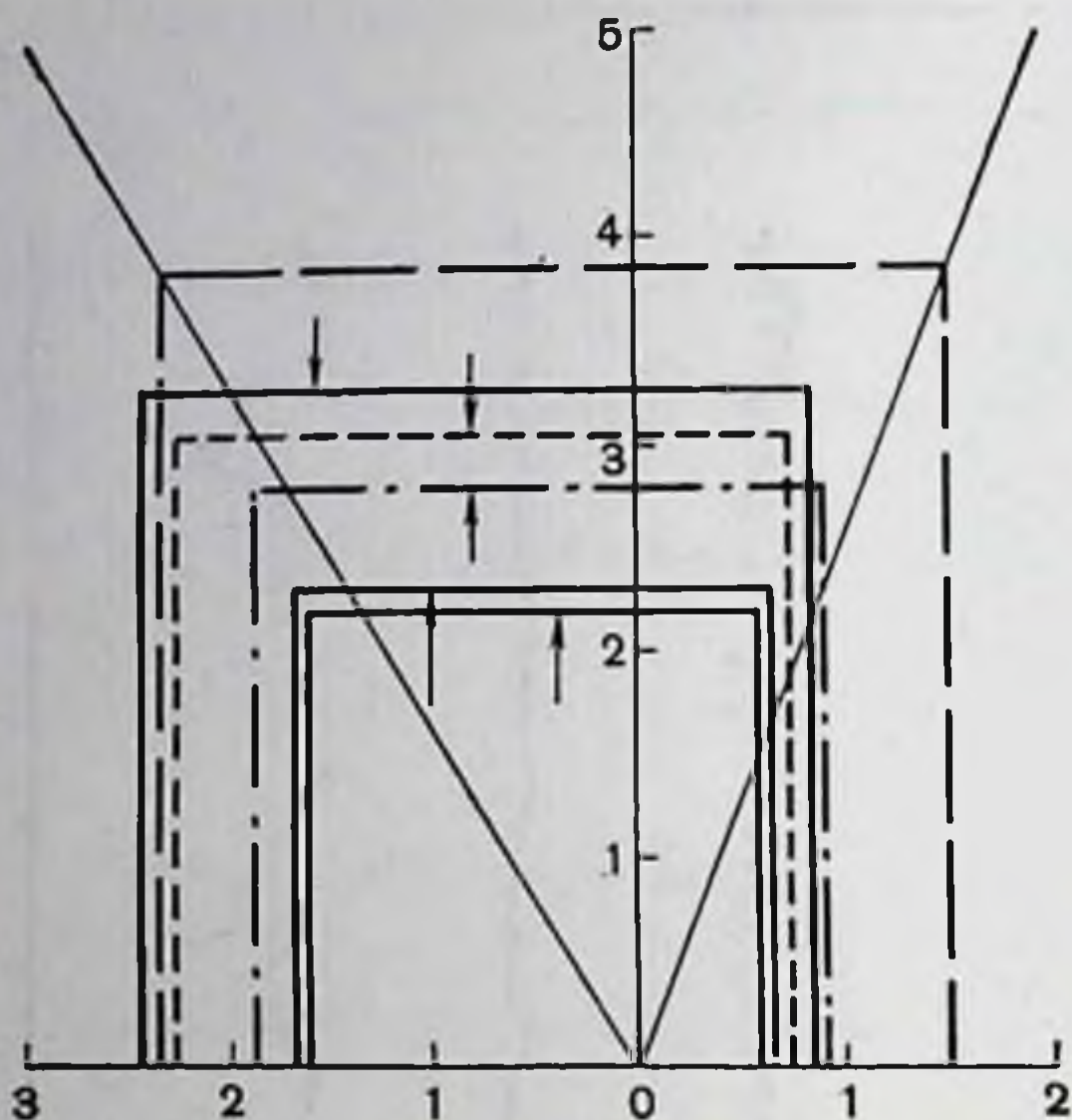


Рис. 14. Электроэнцефалограмма той же больной, что и на рис. 13, по выходе из состояния гипотермии.

Рис. 15. Динамика объема циркулирующей крови и его производных у больной К.



до 100 мг%, хотя количество мочи, выделенной за последние сутки, достигало 1250 мл. Обменные нарушения снова углубились, и, как это видно из рис. 15, резко возросла гиповолемиа с характерным смещением производных объема циркулирующей крови влево от соотношений «золотой» пропорции — факт, который заставил отказаться от всяких надежд.

Кровь, взятая для анализа через 4 ч после смерти, была исследована. Ниже приводится ее паспорт (табл. 48).

Таблица 48

Паспорт постагональной крови больной К.

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Количество лейкоцитов	12 000	Дифениламиновая реакция	1,0
Количество эритроцитов	3 600 000	Аминотрансферазная активность	45,2/96,0
Гемоглобин	60 ед.		
Общий белок	7,2 мг%	Серореактивный протеин	++++
Альбумины	54		
Глобулины	46		
Остаточный азот	80 мг%		
Индикав	++++		
Сахар	40 мг%		
Хлориды	500 мг%		
Калий	24 мг%		
Натрий	270 мг%		

Посев крови, произведенный постмортально, оказался стерильным, как и в период болезни. Проба на токсичность, проведенная на парамециях, также была отрицательной: парамеции, помещенные в каплю плазмы, сохраняли двигательную активность до высыхания капли. На электрофореграмме «токсическое пятно» уже отсутствовало (рис. 16).

Этот пример наглядно иллюстрирует, что лечебные мероприятия, проводимые в течение болезни, не вносят существенных изменений в специфику постагональной крови. Характерные для постагональной крови особенности — повышение остаточного азота, индикана, специфические сдвиги в показателях белка и его фракций — сохраняются.

Таким образом, исследования биохимических показателей выявляют наряду с общими, основными чертами, присущими всем трем изучаемым нами видам крови и крови вообще, и специфические для каждого из видов крови особенности, наличие которых позволяет предположить специфичность их действия на организм, в частности и лечебного действия.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА



ДЫХАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Функциональная сохранность эритроцитов проверяется по их способности к газообмену. Критерием жизнеспособности эритроцитов в этом случае служит дыхательная функция.

Известно, что нормальное содержание кислорода для венозной крови равно 12—12,5 об.%, для артериальной — 17—18 об.%. Способность связывать кислород колеблется в зависимости от возраста и пола: у мужчин она составляет 18,5—20 об.%, у женщин — 16,5 об.%, у детей — 16,1 об.%.

Дыхательные свойства эритроцитов как фибринолизной, так и постагональной крови изучены достаточно широко и полно. Определение объемного процента кислорода, содержащегося в фибринолизной крови, проводилось в лаборатории Института имени Склифосовского еще М. Г. Скупдиной. Уже в 1940 г. она показала, что фибринолизная кровь не только является полноценной коллоидной жидкостью, но и способна участвовать в газообмене реципиента. Способность к активному газообмену была установлена не только для свежей фибринолизной крови, но и для крови, хранящейся на леднике. Исследуя по методу Баркрофта кровь на содержание кислорода, М. Г. Скупдина показала, что кровь сохраняет дыхательную способность в течение длительного срока — до 4 нед хранения.

Г. А. Пафомов (1965) исследовал дыхательные свойства эритроцитов по ван-Слайку и фибринолизной и постагональной крови и показал, что нет значительных различий в дыхательной функции крови, заготовленной от умерших скоропостижно и от умерших после агонии.

По данным А. И. Белоусова (1937), подтвержденным Н. А. Вержбинской (1946) и Г. В. Дервиз (1954), донорская кровь, независимо от способа консервации, практически не меняет своей кислородной емкости в течение 30-дневного хранения. Г. А. Пафомов (1965), указывая на отсутствие заметной разницы между фибринолизной и постагональной кровью в способности

связывать и удерживать кислород, отмечает, что кислородная емкость эритроцитов связана не с механизмом смерти, а с количеством гемоглобина крови и практически не меняется в течение месяца ее хранения. Наши данные, касающиеся кислородной функции эритроцитов постагональной крови, полностью согласуются с выводами работы Г. А. Пафомова. О сохранности функции эритроцитов связывать кислород в течение 24 дней хранения крови свидетельствует тот факт, что колебания этого показателя для мужчин составляли 20,0—20,3 об.%, а для женщины — 17,2 — 17,8 об.%.

ОСМОТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПОСМЕРТНОЙ КРОВИ

Одним из критериев пригодности крови для трансфузии является осмотическая резистентность эритроцитов. Изотоническим раствором для эритроцитов служит 0,85% раствор NaCl. Эритроциты начинают терять гемоглобин, если концентрация NaCl снижается до 0,5%. Колебания осмотической резистентности нормальных эритроцитов, определяемой по методу Гамбургера, для минимальной стойкости составляют 0,48—0,45%, для максимальной — 0,32—0,28%.

По мнению П. С. Васильева (1969), хотя осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) и отражает их функцию, по судить о разрушении красной крови можно только по гемолизу.

Осмотическая резистентность эритроцитов фибринолизной крови имеет некоторые особенности. Исследования С. Д. Балаховского и Ф. Г. Гинзбург (1934) показали, что стойкость эритроцитов, отражающая их биологическую сохранность в фибринолизной крови, с течением времени довольно значительно меняется, причем понижается главным образом минимальная резистентность. Л. Г. Богомолова и А. Д. Картанова (1935) проверяли осмотическую стойкость эритроцитов фибринолизной крови, сравнивая ее со стойкостью эритроцитов донорской крови. Авторы пришли к заключению, что резистентность эритроцитов фибринолизной крови, как минимальная, так и максимальная, ниже донорской. Падение минимальной стойкости эритроцитов фибринолизной крови начинается уже с 6-го дня хранения.

А. Г. Полубояринова, О. Д. Рудых, Л. И. Беличенко (1967), исследуя этот показатель посмертной крови в процессе ее хранения, нашли, что минимальная резистентность эритроцитов уже на 2—5-й день хранения достигает концентрации 0,80—0,84%, а максимальная колеблется от 0,24 до 0,38%.

Особенно большое внимание вопросу изучения осмотической резистентности фибринолизной крови уделил А. А. Бочаров (1936), подробно исследовавший осмотическую резистентность и установивший снижение максимальной ОРЭ до 0,42%.

а минимальной — до 0,57%. А. А. Бочаров доказал, что ОРЭ неуклонно падает и с каждым часом пребывания крови в сосудистом русле умершего изменяется так же, как РОЭ крови, хранящейся в холодильнике, каждые 2—3 дня. Полученные данные свидетельствуют о необходимости возможно раннего изъятия крови из сосудистого русла умершего.

Таким образом, наряду с угрозой инфицирования крови факт уменьшения ОРЭ лимитирует время опорожнения сосудистого русла трупов и требует незамедлительного изъятия крови.

Мы не можем согласиться с мнением В. М. Денисова (1967), рекомендующего увеличить сроки изъятия крови из сосудистого русла трупа до 10 ч, поскольку наши данные подтверждают выводы А. А. Бочарова.

Исследование ОРЭ было проведено нами в крови 52 скоропостижно скончавшихся. Полученные данные приведены в табл. 49.

Таблица 49

Сравнительные данные осмотической резистентности цельной и промывной фибринолизной крови в зависимости от сроков изъятия

Трансфузионная среда	1-й час		2-й час		3-й час		4-й час		5-й час	
	макс.	мин.	макс.	мин.	макс.	мин.	макс.	мин.	макс.	мин.
Цельная кровь	0,59	0,38	0,6	0,4	0,6	0,36	0,63	0,4	0,63	0,4
Лечебная сыворотка, первое промывание	0,59	0,37	0,6	0,4	0,6	0,35	0,65	0,34	0,64	0,39
Лечебная сыворотка, второе промывание	0,59	0,36	0,6	0,4	0,61	0,34	0,62	0,34	0,6	0,34
Физиологический раствор, первое промывание	0,59	0,37	0,6	0,4	0,59	0,37	0,63	0,4	0,6	0,34
Физиологический раствор, второе промывание	0,59	0,38	0,6	0,34	0,58	0,32	0,66	0,37	0,6	0,36
Среднее . . .	0,59	0,37	0,6	0,39	0,6	0,35	0,63	0,37	0,63	0,37

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что функциональные качества эритроцитов определяются фактором времени, а не самим фактом промывания сосудистого русла трупа-донора тем или иным раствором. В крови, промытой физиологическим раствором, можно отметить несколько большую ОРЭ в первые 6—10 дней хранения. Позднее такой разницы обнаружить не удастся. В крови, промытой лечебной сывороткой,

совершенно отчетливо наблюдается большая ОРЭ, что, вероятно, следует объяснить большим содержанием сахара в крови, промытой лечебной сывороткой. Таким образом, метод промывания сосудистого русла умерших не влияет на ОРЭ получаемой крови — ОРЭ не уменьшается.

Осмотическая резистентность постагональной крови исследовалась нами в 82 образцах крови умерших от заболеваний с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, от воспалительных заболеваний органов брюшной полости и при явлениях почечной недостаточности. Забор крови производился в различные сроки после смерти (от 2 до 7 ч). Полученные данные представлены в табл. 50.

Таблица 50

Осмотическая резистентность эритроцитов постагональной крови в зависимости от причины смерти и сроков изъятия крови

Причина смерти	Количество исследованных	Срок изъятия крови после смерти больного					ОРЭ	
		2—3 ч	3—4 ч	4—5 ч	5—6 ч	6—7 ч	макс.	мин.
Сердечно-сосудистые заболевания	46	17	13	14	2		0,37	0,54
							0,31	0,55
							0,37	0,55
							0,40	0,54
Воспалительные заболевания органов брюшной полости	16	8	4	4	—	—	0,40	0,54
							0,36	0,50
							0,36	0,58
Заболевание почек	18	9	4	—	1		0,31	0,46
							0,32	0,48
							0,40	0,52
Прочие заболевания	2	2	—	—	—	4	0,44	0,60
							0,42	0,54

Приведенные цифры свидетельствуют о том, что в постагональной крови наблюдается некоторое снижение осмотической резистентности эритроцитов. Изменение ОРЭ не столько зависит от страдания, приведшего к смерти, сколько от времени, прошедшего от момента смерти до изъятия крови. Таким образом, функциональные качества эритроцитов самым тесным образом связаны с фактором времени и значительно меньше — с причиной смерти.

Выясняя вопрос об интенсивности изменения ОРЭ в зависимости от срока изъятия крови из кровеносного русла умершего, в ряде случаев забор крови производили каждые 1—2 ч и подвергали ее исследованию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что осмотическая резистентность постагональной крови снижается, причем тем значительнее, чем длительнее она на-

ходила в сосудистом русле умершего. Наши данные показывают, что снижение ОРЭ в постагональной крови не превышает таковое в фибринолизной крови, а если учесть возможность получения постагональной крови через 2 ч после смерти, то оно выражено даже меньше.

СВЕРТЫВАЕМОСТЬ И «РАЗВЕРТЫВАЕМОСТЬ»

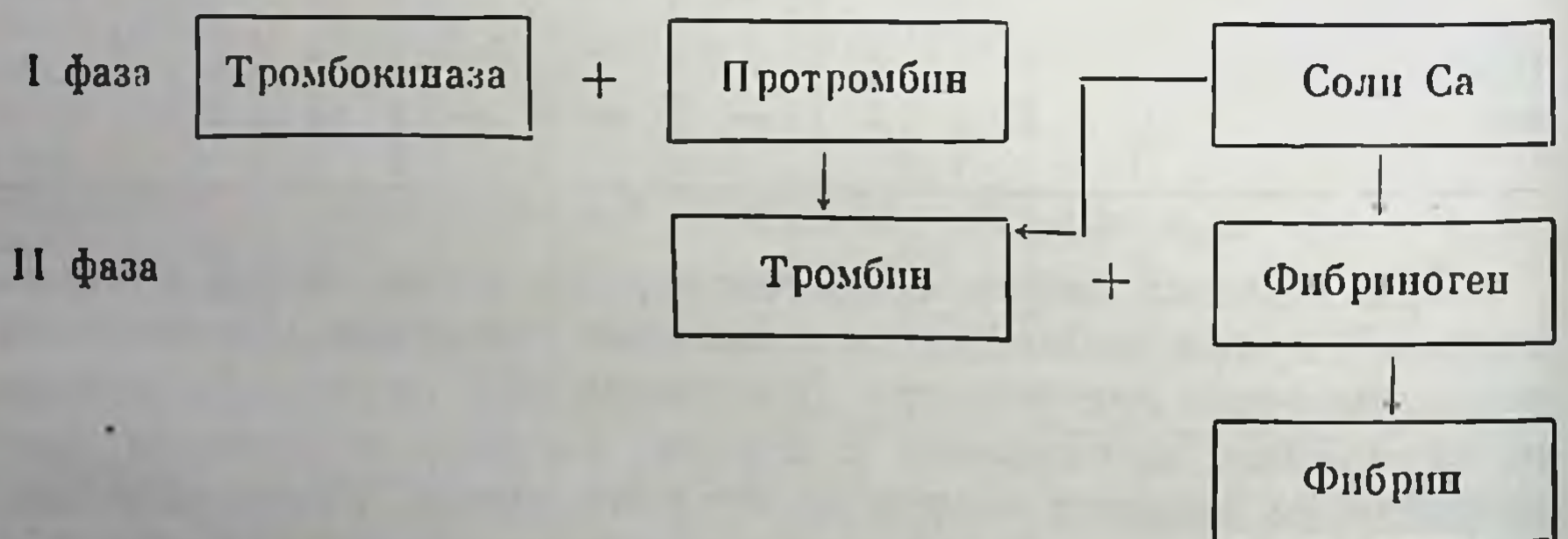
Особенностью крови скоропостижно скончавшихся является способность переходить из сгустка вновь в жидкое состояние. На это интересное явление впервые было обращено внимание более 200 лет назад Morgagni и опубликовано в работе «De sedibus et causis morborum» в 1761 г.

Различные свойства крови, взятой у живых доноров, у умерших в агонии и у скоропостижно скончавшихся, являются результатом сложных белковых перестроек, происходящих в организме, и представляют огромный теоретический интерес.

Фибринолиз — это часть общего сложного биологического процесса, происходящего в крови. Поэтому изучение фибринолиза неизбежно заставляет изучать всю проблему свертывания крови.

Первые научные работы по изучению свертываемости крови начаты более 100 лет назад. Особая роль в изучении этой проблемы, как было отмечено на конференции в Базеле в 1954 г., принадлежит Тартускому университету (Эстонская ССР).

Еще в 1861 г. А. Шмидт описал механизм свертывания крови в виде сложного ферментативного процесса. В течение почти 100 лет его схема с небольшими изменениями была ведущей в понимании процесса коагуляции крови.



Позднее на смену чисто ферментативной теории свертываемости крови пришли коллоидно-химические концепции. Н. И. Николаева (1959) сообщает, что свертываемость крови зависит от кислотности среды. Постоянная реакция крови, необходимая для нормального течения жизненных процессов, сохраняется благодаря ряду регуляторных механизмов. При изучении влияния рН среды на свертываемость крови было обнаружено, что скорость свертывания повышается по мере понижения рН. На-

и большая скорость свертывания отмечается при рН 6,7. При дальнейшем снижении рН кровь утрачивает способность свертываться. Это можно связать с резкими структурными изменениями белков крови под влиянием больших концентраций кислоты.

При увеличении щелочности среды свертывание крови замедляется, наименьшая скорость свертывания отмечается при рН 7,6. Дальнейшее повышение щелочности среды приводит к полной потере способности крови к свертыванию. При патологических процессах в организме возможно развитие алкалоза или ацидоза, которые ведут к соответствующим изменениям свертываемости крови.

По данным Н. И. Николаевой (1959), процесс свертывания крови связан с наличием тромбоцитов, с уровнем фибриногена и протромбина в крови. При дефиците последнего образование сгустка замедляется. Начальным звеном в цепи процессов, приводящих к свертыванию крови и остановке кровотечения, С. А. Георгиева (1968) считает агглютинацию и распад тромбоцитов. По мнению Sramek, Vannegmann, свертывание крови не наступает без распада тромбоцитов и все, что способствует разрушению тромбоцитов, способствует свертыванию крови; наоборот, моменты, препятствующие разрушению кровяных пластинок, тормозят или устраняют свертывание крови.

Нормальное жидкое состояние крови в организме поддерживается неизменным преобладанием гепарина над тромбопластином. При кровотечении на месте повреждения тканей значительно увеличивается количество тромбопластина, наступает свертывание крови и кровотечение прекращается. Вся многогранность процесса свертывания крови безусловно находится в прямой зависимости от многих внутренних органов и систем.

Жидкое состояние крови скоропостижно скончавшихся невозможно связать с той или иной причиной смерти (асфиксия, отравление и т. д.), так как фибринолиз неизбежно наступает при внезапной смерти независимо от того, какими причинами она вызвана. Следовательно, не причина смерти, а механизм безагональной смерти, ее внезапность обуславливают переход крови в жидкое состояние.

Жидкое состояние крови у внезапно умерших было описано в руководстве по судебной медицине (Plenk, Müller, 1802). Авторы указывали, что характерным признаком смерти от удушения является жидкое состояние фибринолизной крови, обусловленное, по их мнению, накоплением углекислоты. В 1869 г. Pflüger, исследуя венозную кровь удушенных, обнаружил, что количество углекислоты в ней по сравнению с обычным содержанием повышается незначительно. Как он утверждал, это повышение не может вызвать выпадение фибринопластических субстанций. В 1878 г. Hofman указал, что кровь остается жидкой не только при смерти от удушения.

Dastu в 1893 г. впервые наблюдал процесс растворения сгустка и предложил для его обозначения термин «фибринолиз». Развивая мысль А. Шмидта о ферментативном процессе свертывания крови, Mогawitz (1906) установил, что жидкое состояние крови внезапно погибших зависит от быстрого исчезновения в ней фибриногена. Этот процесс обусловлен действием особого фермента, который в живом организме тормозится. После смерти организма фермент становится активным и начинается фибринолиз.

Наблюдая процесс фибринолиза в темном поле микроскопа, А. В. Русаков (1935) обнаружил переход фибрина из кристаллического состояния в аморфное, зернистое. Это дало ему основание считать исчезновение фибрина из крови внезапно умерших только кажущимся. Фибрин остается в крови по-прежнему в виде белкового тела, но лишается способности образовывать плотные нити вследствие перехода его мицелл в аморфное, зернистое состояние. Diebold (1938) высказал предположение, что при фибринолизе фибриноген преобразуется в белковое тело со свойствами глобулина и теряет способность свертывать тромбин.

Так или иначе, процесс фибринолиза безусловно следует понимать как переход одной белковой структуры в другую. Эти изменения не есть процесс *sui generis*, а лишь особая форма сложного биологического процесса свертывания, всегда протекающего с перестройкой белковых структур.

По мнению С. С. Брюхоненко (1935), процесс развертывания крови зависит от наличия в крови умирающего большого количества антитромбина, который при агональном состоянии выбрасывается в кровь из ткани легких (или других органов). Фибринолизная кровь вообще не свертывается, если она содержит большое количество антитромбина. Если же антитромбина в ней оказывается недостаточно, то под влиянием образующегося тромбина наступает свертывание крови. Однако тромбин, будучи крайне нестойким соединением, быстро распадается, в результате чего нарушается равновесие и происходит развертывание крови.

В этом объяснении нас удовлетворяет понимание процесса свертывания и развертывания крови как результата взаимодействия двух противоположных начал — антитромбина и тромбина. Однако мы не можем согласиться с тем, что накопление антитромбина происходит в агональном состоянии больного. Фибринолиз свойствен крови только внезапно умерших и не наблюдается у лиц, умерших в агонии. Именно при таком механизме смерти наступает нарушение коррелятивных взаимоотношений, которое обуславливает неравномерное поступление в кровь двух антагонистов.

Скоропостижная смерть вызывает внезапное выключение корректирующего влияния коры головного мозга, что обуславли-

вает наступление ряда нарушений во всех органах и тканях. В механизме внезапной смерти, кроме того, резко проявляются функциональные сдвиги, наступающие в результате «блокировки» печени. Под этим термином понимается выключение всего портального русла из общей системы кровообращения. «Блокировка» печени при внезапной смерти не только нарушает естественный ритм образования тромбина печеночной паренхимой, но также прекращает поступление уже образовавшегося протромбина из печени в кровь. Эти данные нашли свое подтверждение в экспериментальных работах С. А. Селезнева (1962) об особенностях кровотока во внутрипеченочном отделе системы воротной вены при шоке.

П. К. Табаков сообщает, что механизм действия веществ, способных задерживать свертывание крови, может зависеть как от химических, так и от физических свойств их. По его данным, сахароза, глюкоза и глицерин в больших концентрациях задерживают свертывание крови. При внезапной смерти происходит и избыточное накопление сахара в крови.

Скоростная смерть внезапно и бесповоротно нарушает все корреляции и нормальное взаимодействие органов. Процессы свертывания крови искажаются и обуславливают феномен фибринолиза. Фибринолиз крови не является только посмертным процессом. При известных условиях он происходит и в живом организме. Р. С. Берх (1949) считает, что при некоторых условиях фибринолиз наблюдается в крови живых людей после оперативных вмешательств. Существование прижизненного разветывания крови до известной степени подтверждается работами И. И. Данилина о третьей фракции крови.

А. В. Русаков и М. Г. Скундина (1935) также не считают процесс фибринолиза только посмертным процессом и рассматривают жидкое состояние крови, излившейся в полости, и плохую свертываемость менструальной крови как явления, близкие к фибринолизу. Они ссылаются на то обстоятельство, что кровь, излившаяся в серозные и синовиальные полости, содержит белок в грубодисперсной форме, аналогичной белку сыворотки скоропостижно умерших. Попадая в серозные полости, кровь вызывает раздражение рецепторов. Происходит большее или меньшее накопление выпота, в излившейся крови наступает ряд биохимических изменений, меняется рН среды, что нарушает механизм свертывания крови и приводит к сохранению ею жидкого состояния.

Еще ближе к фибринолизу крови внезапно умерших по механизму возникновения стоят изменения крови у больных в состоянии шока. Изучая в свое время проблему шока, мы наблюдали у подобных больных феномен разжижения крови: как правило, таких больных в дальнейшем не удавалось вывести из шока и они погибали. По-видимому, резкое торможение, широко распространяющееся в центральной нервной системе

при тяжелом шоке, обуславливает нарушение корреляций, меняет рН среды и приводит, в частности, к глубокой дисфункции печени.

Активация фибринолизина при шоке, при удушении, при трансфузии несовместимой крови, по мнению Г. В. Андриенко (1967), является одной из форм защитной реакции организма. По данным А. А. Маркосяна (1965), у человека в пожилом и старческом возрасте наблюдается высокая фибринолитическая активность, благодаря которой происходит непрерывный лизис непрерывно образующихся микротромбов.

Stamm (1962) считает, что внезапное и быстрое повышение спонтанной фибринолитической активности крови может быть обусловлено активацией профибринолиза при попадании в кровеносное русло лизокиназ или тканевых активаторов и уменьшением концентрации антифибринолизина. Автор предлагает свою схему причин, симптомов и диагностики повышенного фибринолиза (табл. 51).

Нарушение механизма свертываемости крови у больных в шоковом состоянии описано рядом авторов. Е. С. Иваницкий-Василенко (1940) считает, что потеря кровью способности к свертыванию обусловлена поступлением в кровоток из печени большого количества гепарина.

Т а б л и ц а 51

Спонтанный фибринолиз крови (по Stamm, 1962)

Причины спонтанного фибринолиза	Увеличение фибринолизина в крови в результате: 1) повреждения клеток, 2) изменения структуры клеток, 3) нарушения вегетативной регуляции обмена веществ в клетках	Уменьшение антифибринолизина в крови в результате: 1) потребления антифибринолизина при сильном повышении количества фибринолизина, 2) избыточного свертывания, 3) нарушения образования антифибринолизина, 4) нарушения вегетативной регуляции
Клинические симптомы	Симптомов мало Повышенный фибринолиз, тромболлиз, фибринолиз в эндотелии сосудов, воспаление	Заметные клинические симптомы Лизис фибриногена и факторов свертывания, торможение свертывания, фибринолитические геморрагии
Лабораторный диагноз	Высокий фибринолиз при нарушении свертывания Увеличение количества фибринолизина	Высокий фибринолиз при нарушении свертывания крови Недостаток в крови антифибринолизина

Много гепарина содержится в клетках капсулы печени и в легких. Гепарин, являясь кислотой, соединяется с основными группами протромбина и препятствует его превращению в тромбин. При разрушении тромбоцитов и лейкоцитов освобождается тромбопластин (или тромбокиназа). Он относится к категории коагулинов — веществ липоидно-белковой природы — и способен соединяться с гепарином, исключая, таким образом, его стабилизирующее действие на кровь. Для нормального свертывания крови необходимо освобождение за короткий промежуток времени достаточного для связывания гепарина количества тромбопластина; только в этом случае наступит нормальное превращение протромбина в тромбин.

Т а б л и ц а 52

Факторы свертывания крови

Название №	Синоним	Название №	Синоним
Фибриноген I	Фибриноген, плазмин, фибринолизин	Анти- VIII	Фактор VIII, антигемофильно-глобулин (Hg), антигемофильно-глобулин А, антигемофильно-фактор (ATF), плазма-тромбопластин-фактор (PTF), плазма-тромбопластин, плазма-компонент, антигемофильно-фактор А, тромбопластиноген, протромбиназа, плателет Со-фактор, плазмохинин, тромбокатализин
Протромбин II	Протромбин, прозерозим, тромбоген, протромбин В, тромбозин, плазмозим	Филли-глобулин	
Тромбопластин III	Тромбопластин, цитозим, тромбокиназа, тромбохинин, цимопластин		
Кальций IV	Соли Са		
Фактор V V	Фактор V, проакцелерин, а La bille-фактор, плазма, АС-глобулин, тромбоген, протромбиназа, протромбиногеназа, протромбинокиназа, плазма-протромбин-свертывающий фактор (PPC F), компонент А протромбина, протромбин-акцелератор, Со-фактор тромбопластина	Крист- IX	Фактор IX, кристмас-фактор, тромбопластин-компонент плазмы (PТC), антигемофильно-глобулин В, тромбопластин-фактор В
Фактор VI VI	Фактор VI, акцелерин, сыворотка-АС-глобулин, протромбиназа, протромбиногеназа, серумакцелератор	Ф-фактор X	Фактор Стюарта-Провера
		Фактор XI	Предшественник тромбопластина плазмы (PTA)
Фактор VII VII	Фактор VII, проконвертин, серум-протромбин-акцелератор (SPCA), стабильный фактор	Фактор XII XII	Фактор Хагемана

Все изложенное выше представляет собой отдельные звенья в изучении сложной биологической проблемы, какой является проблема свертывания крови вообще и фибринолиза в частности.

В изучении биологических проблем за последние десятилетия достигнуты значительные успехи благодаря новейшим достижениям серологии, биологии, физиологии, химии и патологии. По-новому сейчас понимается и процесс свертывания крови.

В настоящее время в результате трудов многих отечественных и зарубежных ученых процесс свертывания крови не представляется уже таким простым. В современном понимании в нем участвует не менее 12 факторов. В табл. 52 перечисляются эти факторы и их синонимы. Каждый фактор имеет, помимо названия, номер, который принято обозначать римской цифрой.

Статика крови, ее нормальное, физиологическое жидкое состояние сводится к процессу равновесия между образованием и разрушением факторов свертывания крови. Физиологический фибриногенез зависит от образования в крови факторов, обладающих способностью превращать протромбин в тромбин.

Реакции свертывания крови зависят одна от другой и протекают в определенной последовательности — каждой последующей реакции необходима предшествующая. Если эта строгая последовательность нарушена, наступают расстройства процессов свертывания крови, клинически проявляющиеся той или иной формой заболевания крови. В наиболее простой форме современная схема свертывания крови обозначается тремя фазами.

I фаза	Фактор V Ткацевой экстракт Фактор VII Фактор X Ca ⁺⁺	Внешний тромбо- пластин	Внутрен- ний тром- бопла- стин	Фактор XII Фактор XI Фактор VIII Фактор IX Фактор X 3-й фактор пла- стинок	Продукт актива- ции
II фаза	Протромбин Тромбин		Ca ⁺⁺	Ca ⁺⁺	
III фаза	Фибриноген	Фибрин			

Из приведенной схемы видно, что наиболее сложной является первая фаза; она занимает и наибольший отрезок времени, две последующие фазы проходят чрезвычайно быстро.

Помимо факторов свертывания, в процессе коагуляции крови участвуют и их антагонисты — ингибиторы свертывания. Некоторые из этих факторов выделены в чистом виде и изучены, другие же известны в основном по роли, которую они выполняют. С помощью электронного микроскопа (методом светооптической микроскопии) стало возможным следить за молекулярными изменениями фибриногена, фибрина, кровяных пластинок.

Ультрамикроскоп расширил границы морфологического изучения остановки кровотечения. Посредством этого метода были прослежены структура и биологический метаморфоз компонентов свертывания крови, доказано мицельное строение фибрина, а также исследованы изменения, наступающие в кровяных пластинках.

Процесс свертывания крови связывается с началом распада тромбоцитов. Не удивительно поэтому внимание, проявленное к изучению кровяных пластинок. Тромбоциты представляют собой полиморфные образования со множеством отростков и выростов. В них хорошо различается периферическая зона — гиаломер — и центральная часть — грануломер. Гиаломер не гомогенен, а состоит из множества волоконцев; выдаваясь по периферии тромбоцита, гиаломер образует отростки и выступы самой различной величины — от небольших зазубрин до псевдоподий: число их различно (от 2 до 12), они переплетаются между собой. Грануломер состоит из многочисленных зерен-гранул, местами очень близко примыкающих друг к другу и образующих как бы единый конгломерат.

При распаде кровяных пластинок из гиаломера, имеющего волокнисто-сетчатую структуру, освобождается ряд веществ, одно из которых принимает участие в ретракции кровяного сгустка. Освободившийся при распаде грануломер выделяет в плазму липоидный фактор тромбоцитов, принимающий участие в образовании тромбопластина. Есть основание считать, что остающаяся часть грануломера включается как связующее тело в фибриновую строму. Участвуя в образовании тромбопластина, тромбоциты, кроме того, обеспечивают процесс свертывания крови рядом факторов, необходимых для правильной коагуляции крови. Такими факторами являются: 1) акцелератор, т. е. ускоритель, действующий на кальций и тромбопластин и активирующий переход протромбина в тромбин (напоминает акцелерин-фактор VI); 2) фактор, дополняющий влияние тромбина на фибриноген; 3) фактор, способствующий переходу фибриногена в фибрин; 4) фактор, аннулирующий антитромбиновый эффект гепарина. Имеются и другие факторы.

Процесс свертывания и активизации всей свертывающей системы начинается с того, что кровь, соприкасаясь с чужеродной поверхностью, подвергается действию контактного фактора и опсонирова. Это связано с изменением ее свойств: кровяные пластинки прилипают к ней, агглютинируются и распадаются, что в свою очередь приводит к освобождению из пластинок факторов свертывания и выделению вместе с ними других веществ, играющих большую роль в природном механизме гемостаза. В числе последних находится ретракт-энзим, роль которого заключается в стягивании сгустка, облепившего травмированную поверхность стенок сосуда, в связи с чем просвет его уменьшается. Помимо того, из пластинок выделяется сосудосуживающее

вещество — серотонин, который также способствует уменьшению просвета сосудов. Отсутствие этого фактора в крови обуславливает патологическое состояние, относимое к псевдогемофилиям.

Для выяснения, присущи ли явления фибринолиза только человеческой крови или они распространяются и на кровь животных, нами проведены экспериментальные исследования, которые здесь коротко излагаются.

Первая серия опытов проведена в 1952 г. над 5 кроликами. Животные погибали либо от удушения (2 кролика), либо от травмы головного мозга (3 кролика). Кровь извлекали из яремной вены, полостей сердца и бедренной артерии в различные пробирки в сроки от 10 мин до 2 ч.

Как показали наблюдения над пробирками с кровью в течение последующих 3 сут, кровь кроликов, погибших от удушения, не свернулась и не дала границы отстоя; кровь кроликов, погибших от травмы, свернулась. Ретрагированный сгусток в последующем не разжижился, следовательно, фибринолиза не наступило. Дальнейшее наблюдение показало, что сгусток подвергается разложению; это свидетельствует о необратимости процессов свертывания.

В 1953 г. на Московском мясокомбинате была проведена вторая серия опытов на коровах. Согласно технологическим условиям, животное забивали с помощью электрического тока, один из полюсов которого представляла металлическая площадка под ногами животного, другой — копые убойщика. Прикосновение копыя к голове коровы ведет к замыканию полюсов и через животное проходит электрический ток. У 3 коров, пораженных током, кровь из яремной вены была взята в стерильные пробирки через 10 мин, 1 ч и 2 ч после смерти. Кровь всех 3 животных свернулась, но обратного процесса развертывания сгустка в течение 3 суток не наступило. В дальнейшем сгустки крови во всех пробирках подверглись разложению.

Третья серия опытов произведена в лаборатории сывороток Московского института мясной и молочной промышленности. После острого опыта были забиты 3 собаки. Смерть животных наступила в результате блокады спинного мозга в шейном отделе позвоночника (травма). Кровь брали в стерильные пробирки из сонной и бедренной артерий, из аорты, полостей сердца, печеночной вены последовательно через 5—20—40 мин и спустя 2 ч после смерти животного. Во всех пробирках кровь свернулась и не фибринолизировалась. Пробирки подвергли термостабильности, но и это не привело к развертыванию крови.

Полученные результаты показывают, что кровь внезапно погибших животных, взятая в различные сроки после смерти, не обладает способностью к фибринолизу. Эти данные позволяют сделать выводы, противоположные тем, которых мы были вправе ожидать, а именно способность к фибринолизу присуща трупной

крови человека и отсутствует в крови млекопитающих при аналогичном механизме скоропостижной смерти.

Одним из возражений, которые могут возникнуть при анализе этих опытов, является такое: взятия крови в течение 2 ч после смерти животного недостаточно, так как специфические биохимические процессы могли развиваться в крови в более поздние сроки и придать ей фибринолизирующие свойства.

Несмотря на то что экспериментальная проверка этого предположения не производилась, его можно опровергнуть следующими аргументами. Как показывает работа лаборатории крови при Институте имени Н. В. Склифосовского, извлечение крови из трупов производится во многих случаях в первые часы после смерти и даже спустя 30—50 мин. Следовательно, если бы крови животных были свойственны процессы фибринолиза, они непременно проявились бы хоть в части опытов. Кровь же, полученная от трупа в столь ранние сроки, обладает полной, а в ряде случаев более активной способностью к фибринолизу, чем кровь, взятая спустя 4—6 ч после скоропостижной смерти. Правда, в очень редких случаях при механизме безусловной скоропостижной смерти трупная кровь, свернувшись, не подвергается фибринолизу независимо от сроков взятия крови. Причина этого явления до сих пор не раскрыта.

Другое возражение, по нашему мнению, весьма важное, заключается в следующем: экспериментальные исследования крови животных, возможно, лишены основания, поскольку процессы фибринолиза крови при скоропостижной смерти человека связаны с острыми нарушениями высшей нервной деятельности.

Это на первый взгляд гипотетическое положение подтверждено реальными фактами. Изучая свойства крови больных, находящихся в состоянии глубокого шока (1949—1950), мы неизменно обнаруживали, что кровь некоторых из них обладает способностью к фибринолизу. При неглубоком шоке процессов фибринолиза в крови не наблюдается. Обращает на себя внимание факт, что кровь больных, находящихся в глубоком шоке, даже при длительной агонии (в течение нескольких часов) сохраняет способность к фибринолизу, в то время как агония при хронических заболеваниях (болезни сердца и др.) никогда не сообщает крови фибринолизирующих свойств.

Затронутые в этом разделе вопросы требуют дальнейшего изучения.

ПЕРЕЖИВАЕМОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ И ФАГОЦИТАРНАЯ ФУНКЦИЯ

Лейкоциты периферической крови, изъятые из сосудистого русла, в противоположность эритроцитам не обладают стойкой физиологической активностью.

Согласно данным А. Г. Полубояриновой с соавторами (1967), жизнеспособность лейкоцитов на 2-й день после изъятия составляет 50—60% от исходного уровня. На 5-й день их жизнеспособ-

ность падает до 30—40%, а на 10-й — до 20%. После 15-го дня жизнеспособные лейкоциты единичны. Фагоцитарная деятельность лейкоцитов, по данным указанных авторов, падает уже на 2-й день.

С. В. Рыжов и М. В. Киселева (1967) исследовали фагоцитарную функцию лейкоцитов в сосудистом русле человека в течение суток после смерти и обнаружили, что все клетки сохраняли способность к фагоцитозу в течение суток. Кроме того, они установили, что различий в фагоцитарной деятельности лейкоцитов в донорской и фибринолизной крови нет.

Согласно экспериментальным наблюдениям Г. Г. Караванова (1934), фагоцитарная способность лейкоцитов посмертной крови собак является очень нестойкой. Через 13 ч после смерти она падает до 19% (за 100% принимался уровень фагоцитоза в крови собак до смерти). Автор пришел к выводу, что через 10—11 ч после смерти фагоцитарная деятельность лейкоцитов соответствует таковой у лейкоцитов консервированной донорской крови на 5—6-й день ее хранения. Аналогичные данные получила А. Ф. Иванецкая (1945), изучая кровь лягушек: после смерти животного способность лейкоцитов к фагоцитозу постепенно снижается и приблизительно через 5 ч окончательно затухает.

М. Г. Скундина отмечала снижение фагоцитарной функции в крови человека, наступающее в первые 5—6 ч после смерти. После этого фагоцитарная деятельность лейкоцитов несколько повышается, достигая максимума через 8—9 ч, а через 13 ч фагоцитоз резко падает. Начальное понижение фагоцитарной способности лейкоцитов фибринолизной крови Г. Г. Караванов связывает с механизмом смерти. Так, в случае смерти от удушья в крови накапливается углекислота, угнетающая фагоцитарную деятельность клеток. По мере перехода углекислоты из крови в ткани фагоцитоз повышается.

Согласно данным Г. И. Гасанова (1955), добавление с целью консервации сульфаниламидных препаратов активизирует фагоцитарную деятельность лейкоцитов консервированной крови.

Мы также исследовали фагоцитарную деятельность цитратной не стабилизированной и консервированной крови, используя для этого методику, описанную Г. Г. Каравановым, однако с некоторыми техническими изменениями. Всего проведено более 500 анализов крови 15 скоропостижно скончавшихся. Кровь, взятую от умерших, для предупреждения ее свертывания разбавляли 4% раствором лимоннокислого натрия в соотношениях 4 : 1. Кровь с цитратом исследовали через 1, 2, 3 и 4 ч после смерти. Для последующих исследований (через 12, 24, 48 ч и т. д.) брали кровь без стабилизатора, так как обычно после 12 ч хранения в крови скоропостижно скончавшихся заканчивается процесс фибринолиза и кровь, вновь ставшая жидкой, разделяется на плазму и плотный слой отстоявшихся форменных элементов.

Жидкую часть крови (отцентрифугированную или отстаившуюся) осторожно, но по возможности полностью, удаляли. Верхний белесоватый слой осадка, состоящий в основном из лейкоцитов, отсасывали, стараясь захватить минимальное количество эритроцитов, и разбавляли стерильным физиологическим раствором. Полученную смесь вновь центрифугировали, жидкую ее часть (остатки плазмы с физиологическим раствором) удаляли, а верхний слой осадка, состоящий из лейкоцитов, осторожно переносили пипеткой на часовое стекло. С часового стекла взвесь лейкоцитов набирали пипеткой от аппарата Панченкова до метки «Р» и выдували в видалевскую пробирку. В эту же пробирку в равном объеме добавляли смыв суточной культуры стафилококка, разведенный по стандарту до 1 млрд. микробных тел.

Видалевскую пробирку со смесью ставили на полчаса в термостат при температуре 37°C, а затем из ее содержимого готовили мазки, которые фиксировали спиртом и окрашивали азур-эозином. Фагоцитарную функцию крови определяли в момент изъятия ее из трупа, затем по истечении 1, 2, 3, 4 и 12 ч в первые сутки, а в дальнейшем — ежедневно по одному разу до 10—11-го дня хранения.

Результаты исследований оказались следующими. Колебания фагоцитарной деятельности лейкоцитов фибринолизной крови по часам в первые сутки незначительны, хотя уже намечается тенденция к снижению процента фагоцитирующих клеток на 70—80%. К 5-му дню хранения крови фагоцитарная функция лейкоцитов фибринолизной крови падает настолько, что рассчитывать на ее лечебное значение нецелесообразно. Таким образом, фагоцитарная функция фибринолизной крови — свойство нестойкое и практического значения в лечебном действии переливания крови, по-видимому, не имеет.

Фагоцитарная деятельность лейкоцитов фибринолизной крови, промытой физиологическим раствором, в первые сутки еще меньше, чем цельной крови (50—60%). На 2-е сутки фагоцитоз немного повышается, а в последующие дни неуклонно снижается. Однако в крови после первого промывания фагоцитарная способность лейкоцитов падает медленнее, чем в цельной крови. По-видимому, в разбавленной крови жизнедеятельность форменных элементов сохраняется несколько дольше. Фагоцитоз крови, промытой лечебной сывороткой, отличается от фагоцитоза цельной и промытой физиологическим раствором крови более быстрым снижением фагоцитарной реакции.

Для проверки высказанного Г. И. Гасановым (1955) мнения о том, что добавление сульфаниламидов в качестве консерванта крови способствует фагоцитозу, мы предприняли специальное исследование. Сравнительные данные об активности фагоцитоза, определявшегося в цельной и промывной крови с добавлением стрептоцида и без него, подтвердили результаты опытов ука-

Ферментная формула лейкоцитов и содержание

Щелочная фосфатаза				Сукцинатдегидрогеназа				α-глицерофосфатдегидрогеназа			
n	M	±m	σ	n	M	±m	σ	n	M	±m	σ
523	35,3	3,4	17,6	13	59,9	5,6	20,2	10	32	3,24	10,2

занных выше авторов. Возможно, большой фагоцитоз крови со стрептоцидом объясняется не столько сохранением функции лейкоцитов, сколько воздействием препарата на микробные тела, что облегчает их поглощение. Число лейкоцитов в консервированной крови с каждым днем хранения снижается; способность же каждой отдельной клетки поглощать микробы подвержена большим колебаниям. В фагоцитирующих лейкоцитах число бактерий составляло от одной до 60; сосчитать число бактерий в некоторых лейкоцитах не представлялось возможным, так как они были забиты бактериями целиком.

Аналогичные результаты получены при исследовании фагоцитарной деятельности лейкоцитов постагональной крови: снижение способности к фагоцитозу наблюдается в первые сутки после изъятия крови, затем она продолжает снижаться и к 5-му дню практически равна нулю.

ФЕРМЕНТНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Условием нормальной энзимной деятельности различных тканей организма является осуществление активности ферментов в оптимальной для них зоне. В этом смысле деятельность лейкоцитов периферической крови заслуживает особой оценки, поскольку именно они являются передовыми постами защиты против патогенной микрофлоры, осуществляют коррелятивную связь между функциональными системами и, следовательно, служат носителями ранней информации о тех или иных сдвигах в гомеостазе.

Наша сотрудница Б. С. Каплан подобрала сочетание ферментов, отражающих различные стороны деятельности лейкоцита, и получила ферментную формулу, состоящую из активности пероксидазы, щелочной фосфатазы, двух дегидрогеназ (сукцинат- и α-глицерофосфат), а также включающую содержание фосфолипидов, поскольку последние функционально тесно связаны с работой ферментов.

Изучение диагностической ценности этой формулы в условиях возникновения деструктивных процессов в организме показало, что наличие определенного уровня активности каждого фермента и особенно их сочетания несет полезную информацию

фосфолипидов (в единицах по Келлоу) в норме

Пероксидаза				Фосфолипиды			
n	M	$\pm m$	σ	n	M	$\pm m$	σ
341	272	3,8	17,3	257	155	4,2	19,8

для установления диагноза. Так, показателем острого деструктивного и недеструктивного воспаления является активность щелочной фосфатазы, показателем раковой ситуации — депрессия пероксидазы.

Углубленные данные о ферментной формуле при остром деструктивном процессе изложены в монографии «Перитонит» (1971). Здесь же мы используем ферментную формулу для выявления степени функциональной деятельности самих лейкоцитов как в донорской, так и в обоих видах посмертной крови (Б. С. Каплан). В табл. 53 представлена ферментная формула лейкоцитов периферической крови в норме. В табл. (54—57) представлена динамика активности вышеупомянутой ферментной формулы в процессе хранения крови.

Таблица 54

Ферментограмма донорской крови, изъятой 23/X 1972 г.

Дата	Пероксидаза	Щелочная фосфатаза	Сукцинат-дегидрогеназа	α -глицерофосфатдегидрогеназа	Фосфолипиды	Лейкоцитарная реакция
24/X	258	84	86	63	191	6800
25/X	220	53	72	59	163	7600
26/X	243	41	89	57	172	7400
27/X	246	49	68	32	161	6000
30/X	227	12	клетки единичные, активность слабая		160	4000
					50% клеток разрушены	

Сравнивая данные этих таблиц, мы видим, что в крови больного, находящегося в терминальном состоянии, показатели ферментной формулы могут существенно превышать норму активности, что свидетельствует о степени напряжения организма в момент смерти. Но в каждом из видов изъятой крови в течение ближайшей недели активность ферментов снижается и в конце концов исчезает (рис. 17—19). К этому времени оставшиеся лейкоциты склеиваются в агломераты и принимают причудливую форму. В сохранившихся клетках гранулы большие, выходят за пределы разрушенной оболочки.

Ферментная формула лейкоцитов и содержание

Щелочная фосфатаза				Сукцинатдегидрогеназа				α-глицерофосфатдегидрогеназа			
n	M	±m	σ	n	M	±m	σ	n	M	±m	σ
523	35,3	3,4	17,6	13	59,9	5,6	20,2	10	32	3,24	10,2

занных выше авторов. Возможно, большой фагоцитоз крови со стрептоцидом объясняется не столько сохранением функции лейкоцитов, сколько воздействием препарата на микробные тела, что облегчает их поглощение. Число лейкоцитов в консервированной крови с каждым днем хранения снижается; способность же каждой отдельной клетки поглощать микробы подвержена большим колебаниям. В фагоцитирующих лейкоцитах число бактерий составляло от одной до 60; сосчитать число бактерий в некоторых лейкоцитах не представлялось возможным, так как они были забиты бактериями целиком.

Аналогичные результаты получены при исследовании фагоцитарной деятельности лейкоцитов постагональной крови: снижение способности к фагоцитозу наблюдается в первые сутки после изъятия крови, затем она продолжает снижаться и к 5-му дню практически равна нулю.

ФЕРМЕНТНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Условием нормальной энзимной деятельности различных тканей организма является осуществление активности ферментов в оптимальной для них зоне. В этом смысле деятельность лейкоцитов периферической крови заслуживает особой оценки, поскольку именно они являются передовыми постами защиты против патогенной микрофлоры, осуществляют коррелятивную связь между функциональными системами и, следовательно, служат носителями ранней информации о тех или иных сдвигах в гомеостазе.

Наша сотрудница Б. С. Каплан подобрала сочетание ферментов, отражающих различные стороны деятельности лейкоцита, и получила ферментную формулу, состоящую из активности пероксидазы, щелочной фосфатазы, двух дегидрогеназ (сукцинат- и α-глицерофосфат), а также включающую содержание фосфолипидов, поскольку последние функционально тесно связаны с работой ферментов.

Изучение диагностической ценности этой формулы в условиях возникновения деструктивных процессов в организме показало, что наличие определенного уровня активности каждого фермента и особенно их сочетания несет полезную информацию

фосфолипидов (в единицах по Кеплоу) в норме

Пероксидаза				Фосфолипиды			
n	M	$\pm m$	σ	n	M	$\pm m$	σ
341	272	3,8	17,3	257	155	4,2	19,8

для установления диагноза. Так, показателем острого деструктивного и недеструктивного воспаления является активность щелочной фосфатазы, показателем раковой ситуации — депрессия пероксидазы.

Углубленные данные о ферментной формуле при остром деструктивном процессе изложены в монографии «Перитонит» (1971). Здесь же мы используем ферментную формулу для выявления степени функциональной деятельности самих лейкоцитов как в донорской, так и в обоих видах посмертной крови (Б. С. Каплан). В табл. 53 представлена ферментная формула лейкоцитов периферической крови в норме. В табл. (54—57) представлена динамика активности вышеупомянутой ферментной формулы в процессе хранения крови.

Таблица 54

Ферментограмма донорской крови, изъятой 23/X 1972 г.

Дата	Пероксидаза	Щелочная фосфатаза	Сукцинатдегидрогеназа	α -глицерофосфатдегидрогеназа	Фосфолипиды	Лейкоцитарная реакция
24/X	258	84	86	63	191	6800
25/X	220	53	72	59	163	7600
26/X	243	41	89	57	172	7400
27/X	246	49	68	32	161	6000
30/X	227	12	клетки единичные, активность слабая		160	4000
					50% клеток разрушены	

Сравнивая данные этих таблиц, мы видим, что в крови больного, находящегося в терминальном состоянии, показатели ферментной формулы могут существенно превышать норму активности, что свидетельствует о степени напряжения организма в момент смерти. Но в каждом из видов изъятой крови в течение ближайшей недели активность ферментов снижается и в конце концов исчезает (рис. 17—19). К этому времени оставшиеся лейкоциты склеиваются в агломераты и принимают причудливую форму. В сохранившихся клетках гранулы больше, выходят за пределы разрушенной оболочки.

Таким образом, фагоцитарная и ферментная деятельность лейкоцитов как в донорской, так и в фибринолизной и постагональной крови ограничена ближайшими 5—6 днями, по истечении которых любая кровь лишается защитных свойств, обусловленных фагоцитарной деятельностью.

Таблица 55

Ферментограмма фибринолизной крови, изъятая 18/II 1973 г.

Дата	Пероксидаза	Щелочная фосфатаза	Сукцинатдегидрогеназа	α -глицерофосфатдегидрогеназа	Фосфолипиды	Лейкоцитарная реакция
19/II	291	80	117	99	296	7200
21/II	270	36	Слабая активность		267	5800
22/II	234	21	»	»	230	4800
25/II	224	23	»	»	94	3990

Таблица 56

Ферментограмма постагональной крови, изъятая 11/XI 1972 г.

Дата	Пероксидаза	Щелочная фосфатаза	Сукцинатдегидрогеназа	α -глицерофосфатдегидрогеназа	Фосфолипиды	Лейкоцитарная реакция
12/XI	236	137	32	112	234	10 200
13/XI	241	93	61	116	190	8 000
14/XI	220	99	54	91	173	7 200
15/XI	212	93	63	90	117	7 000
16/XI	250	101	59	87	109	6 600
17/XI	Нет	Нет	Нет	Нет	164	3 400

Таблица 57

Ферментограмма постагональной крови, изъятая 25/X 1972 г.

Дата	Пероксидаза	Щелочная фосфатаза	Сукцинатдегидрогеназа	α -глицерофосфатдегидрогеназа	Фосфолипиды	Лейкоцитарная реакция
26/X	267	31	Низкая Мало клеток	—	201	12 000
27/X	277	Мало клеток	63	Мало клеток	200	10 200
28/X	281	22	Не определяется	—	221	8 000
30/X	255	0	То же	—	—	4 200
1/XI	255	0	—	—	—	3 400

Анализ динамики активности ферментов в лейкоцитах периферической крови свидетельствует о том, что эта активность отражает не диагноз, а общую направленность патологического процесса, иногда задолго до проявления типичной симптоматики болезни. При этом развитие патологического процесса и динамика активности тех или иных ферментов имеют л и н е й н ы й характер, не свойственный, как правило, другим показателям крови. Это означает, что при общей направленности процесса, скажем типа острого деструктивного воспаления, симптоматика заболевания навязывается организму локализацией очага поражения: в одном случае это будет острый деструктивный аппендицит, в другом — инфаркт миокарда, но сущность патологического процесса и динамика его развития при обоих заболеваниях остаются теми же.

Вот почему при обоих заболеваниях, как и при всяком другом остром деструктивном процессе щелочная фосфатаза в лейкоцитах периферической крови принимает на себя ответственность только за общую ответную реакцию организма на деструктивное воспаление, и активность фермента будет тем выше, чем глубже степень деструкции в органе. Таковы события, которые развиваются в нейтрофилах периферической крови.

Если патологический процесс выходит за пределы органа и прогрессирует, например когда аппендицит осложняется развитием перитонита, ответственность за развертывание событий принимает на себя другой фермент, локализующийся уже в лимфоцитах периферической крови, а именно сукцинатдегидрогеназа. И здесь проявляется линейная связь между динамикой развития патологического процесса и степенью активности фермента. К этому времени активность щелочной фосфатазы достигает предела и не несет уже информации о дальнейшем углублении процесса, как бы передавая эстафету сукцинатдегидрогеназе. В различные фазы патологического процесса показатели активности тех или иных ферментов в лейкоцитах периферической крови различны, они конъюгируют, образуя цитохимические констелляции, достоверно информируя о характере и динамике направленности патологического процесса. Мы не можем здесь подробно касаться этого интереснейшего вопроса. Покажем лишь полученные нами информационные констелляции при остром деструктивном аппендиците (дифференциальный диагноз с простым воспалением) и при инфаркте миокарда (дифференциальный диагноз со стенокардией). Для получения решающего диагностического правила были использованы программы для ЭВМ с обучающимся алгоритмом.

Оказалось, что и при остром деструктивном аппендиците, и при инфаркте миокарда наличие деструктивного процесса выявляют следующие факторы: 1) щелочная фосфатаза свыше 150; 2) сукцинатдегидрогеназа ниже 50; 3) щелочная фосфатаза ниже 150 и одновременно сукцинатдегидрогеназа от 80 до 100.

Наличие недеструктивного процесса выявляют следующие факторы: 1) щелочная фосфатаза ниже 40; 2) щелочная фосфатаза от 40 до 80 единиц и сукцинатдегидрогеназа от 80 до 100.

Из приведенных данных следует, что ферменты лейкоцитов периферической крови как бы игнорируют диагноз заболевания, они отражают лишь характер и направление патологического процесса.

Такая специфичность поведения ферментов в ответной реакции организма позволяет перечень заболевания, который [согласно «Статистической классификации болезней, травм и причин смерти» (1969), основанной на Международной классификации болезней восьмого пересмотра (1965)] значительно превышает тысячу названий, свести к классификации иного типа — по направленности патологического процесса. В этом случае все многообразие заболеваний можно представить небольшим числом ситуаций в организме, например раковая, аллергическая ситуация, острое недеструктивное, деструктивное воспаление, ситуация обменных нарушений.

Такая классификация отнюдь не может заменить упомянутый выше диагностический перечень, но ее удобство состоит в том, что она может рассматриваться как путь к ситуации и её диагностике в зависимости от направленности патологического процесса, формирующегося в досимптоматический, латентный период.

Справедливость этого утверждения прослеживается также и на примере с раковой ситуацией. Как показали наши исследования, применительно к злокачественным новообразованиям наиболее раннюю информацию несет пероксидаза нейтрофилов периферической крови, определяемая бензидиновым методом. Этот фермент следует рассматривать, в частности, как маркера гипоксии. Р. П. Нарциссов при обсуждении полученных нами данных высказал предположение, что пероксидазу можно рассматривать как триггер в процессах ферментативного и неферментативного (свободно радикального) окисления.

Б. С. Каплан установила у 358 практически здоровых людей среднестатистическую норму активности пероксидазы, составившую 276 единиц. Поскольку ни в одном случае эта активность не была ниже 250 единиц, мы условно приняли этот показатель как границу между нормой и депрессией фермента.

Исследования Б. С. Каплан и Н. П. Захаровой показали, что у 87 больных раком различной локализации при отсутствии медикаментозного и лучевого лечения стойкая депрессия пероксидазы во всех случаях сопутствовала клинически диагностированному раку.

Именно при изучении этих данных возникла мысль, что если бы удалось проследить связь между активностью пероксидазы и процессом озлокачествления очага пролиферации, то можно было бы ответить на вопрос, существует ли направлен-

ность патологического процесса в плане раковой ситуации в организме и можно ли ее установить до того, как произошло перерождение в злокачественную опухоль.

Чтобы ответить на этот вопрос, Н. П. Захарова выбрала 289 человек с заболеваниями, удобными для непосредственного наблюдения. В это число вошли больные с локализованной формой кистозно-фиброзной мастопатии, которая, кроме данных осмотра и пальпации, может быть подтверждена маммографией и цитологическим исследованием пунктатов, а также с заболеваниями желудка, контролируемые рентгено- и фиброгастроскопией с цито- и гистологическим исследованием.

Общее число обследованных больных разделили на две группы в зависимости от уровня активности пероксидазы. В первую группу вошли 168 человек, у которых активность фермента была ниже 250 единиц, во вторую — 121 человек с активностью фермента 250 единиц и выше. Группу больных с локализованной формой фиброзно-кистозной мастопатии составили 142 женщины, у которых наличие злокачественной опухоли было отвергнуто онкологическими учреждениями на основе результатов современных методов исследования. В группу желудочных заболеваний (147) вошли больные с атрофическим (41), гиперпластическим гастритом с нулевой кислотностью (6), полипозом желудка (31) и язвенной болезнью (69).

Следует отметить, что все эти больные в течение 3 мес до исследования не подвергались какому-либо медикаментозному или иному лечению. Верификацию проводили по данным гистологического исследования биопсийного материала при заболеваниях желудка, полученного при фиброгастроскопии, и патоморфологического исследования препаратов молочной железы, (142 женщины были подвергнуты секторальной резекции).

Во второй группе (121 больной с активностью пероксидазы 250 единиц и выше) ни в одном случае гистологически не обнаружено озлокачествления, в то время как из 168 больных, в лейкоцитах периферической крови которых наблюдалась стойкая депрессия этого фермента (220 единиц и ниже), у 31 больного выявлен рак при серийном исследовании препарата.

Было установлено, что пероксидаза в нейтрофилах периферической крови является ферментом, контролирующим раковую ситуацию в организме, и свидетельствует о направленности этого патологического процесса в латентной его фазе, независимо от локализации очага пролиферации.

К сожалению, эти показатели ферментов не могут быть положены в основу при изучении постагональной крови, поскольку более или менее длительная агония, завершающая терминальное состояние, сопровождается депрессией пероксидазы.

Вместе с тем наличие депрессии ферментной активности лейкоцитов периферической крови не является показателем, компрометирующим ее как трансфузионную среду.

ПЕРВОЕ ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ



Рассмотрев донорскую, фибринолизную и постагональную кровь в морфологическом, иммунологическом, серологическом и биохимическом и физиологическом аспектах, полезно сравнить эти три вида крови, чтобы понять, в чем состоит их сходство и различие.

Начнем с простого, с визуальной оценки. Если посмотреть на стоящие рядом три ампулы с кровью — донорской, фибринолизной (после ее «развертывания») и постагональной — на одном и том же этапе их хранения, как это делается при контроле за состоянием донорской крови, то различить их невозможно. Во всех трех ампулах видна четкая граница отстоя, над которой располагается слегка опалесцирующая прозрачная в проходящем свете плазма. Ниже границы отстоя находится темно-красная масса форменных элементов. Однако определение гематокритного числа покажет, что посмертная кровь несколько сгущена (постагональная больше, чем фибринолизная), что является следствием изменений, специфических для терминального состояния. Микроскопическое исследование мазка и подсчет форменных элементов в камерах Горяева позволяет выявить отличия, касающиеся лейкоцитарной реакции. Последняя в посмертной крови обычно существенно выше, чем в крови донорской и фибринолизной.

Следует заметить, что это различие может быть выявлено в течение лишь первой недели хранения. Но и на протяжении этого периода нам не удалось бы выявить различия этих трех видов крови ни по фагоцитарной деятельности, ни по ферментной активности лейкоцитов. Таким образом, в функциональном отношении между лейкоцитами посмертной и донорской крови различий нет.

По эритроцитному составу эти три вида крови чаще всего неразличимы, и только обнаружение анизоцитоза и пойкилоцитоза на фоне резкого снижения числа эритроцитов и содержания гемоглобина может указать на то, что эта кровь постаго-

нальная и, более того, что она принадлежала больному, перенесшему массивную кровопотерю.

Что же касается дыхательной функции эритроцитов и их осмотической резистентности, то отличия посмертной крови — фибринолизной и постагональной — от донорской становятся значимыми лишь в том случае, если эта кровь изымается из тела умершего в поздние сроки после смерти. При этом различия тем глубже, чем позже изымается кровь. В течение же ближайших 2 ч функциональные свойства красной крови полностью сохраняются на том же уровне, что и в донорской крови. Некоторые функциональные различия прослеживаются и в поздние сроки хранения. В то же время как дыхательная функция эритроцитов до конца остается неизменной и в донорской, и в посмертной крови, осмотическая резистентность их в фибринолизной и особенно в постагональной крови снижается раньше и значительней, чем в донорской.

Групповая принадлежность остается стабильной во всех видах крови даже при разрушении форменных элементов.

Лишь по биохимическим показателям можно достаточно четко отличить постагональную кровь от донорской и фибринолизной. К установлению различий фибринолизной, постагональной и донорской крови с использованием не только биохимических, но и всех остальных показателей существуют принципиально разные подходы.

Если фибринолизная кровь во всех случаях имеет общие черты, обусловленные фактом скоропостижной смерти, то постагональная кровь достаточно индивидуальна в каждом случае. По высокой лейкоцитарной реакции, наличию серореактивного протейна, положительной дифениламиновой реакции, снижению содержания альбуминов и повышению содержания глобулинов, по высокому содержанию калия и т. д. мы можем узнать о напряженно протекавшем воспалительном процессе, по высокому уровню остаточного азота, индикана, креатинина при нормальной аминотрансферазной активности и др. — об уремии. Низкое содержание гемоглобина и резкое уменьшение числа эритроцитов при нормальных биохимических показателях говорят о смерти от кровопотери и т. д.

На этом пестром фоне особняком стоит обобщенный портрет фибринолизной крови: сыворотка вместо плазмы, отсутствие фибрина, характерное нарушение белкового состава, стойкая гипергликемия, высокая гиперкалиемия.

Таким образом, способ распознавания постагональной крови связан не с выявлением общей характерной картины (как это имеет место при оценке фибринолизной крови), а с установлением отличий ее от донорской крови, характерных для заболевания, приведшего больного к смерти. Особого внимания в этом плане заслуживают данные, которые мы привели в табл. 15, 26, 48 и в ниже приводимых сводных табл. 60, 61.

Сравнительные показатели крови до и после смерти

Биохимический тест	Число прижизненных исследований	Число совпадений с 5% отклонением	Характеристика
СРП	15	15	Тенденция к увеличению
Остаточный азот в последние 3 сут	11	9	
Индикан	8	8	
Дифениламиновая реакция	14	14	
Трансаминазы	Не исследовались		Тенденция к уменьшению
Сахар в последние 6 ч	5	Более чем в 20%	
Калий	7	4	Тенденция к увеличению
Натрий	10	10	
Билирубин	8	8	
Белки	7	7	

Из табл. 58, 59 с несомненностью вытекают два основных суждения. Первое из них заключается в том, что специфика постагональной крови при разных заболеваниях обусловлена не самим процессом длительного умирания, а исходным патологическим процессом, приведшим к смерти. Это бесспорно следует из сопоставления данных в каждом ряду. Второй не менее важный вывод состоит в том, что изменения в постагональной крови выражены слабее, чем во время агонии, а иногда и в предагональном периоде.

Складывается впечатление, что в процессе агонии патологические сдвиги в крови не усугубляются, а, напротив, становятся менее выраженными. Мы еще вернемся к обсуждению этого чрезвычайно важного, с нашей точки зрения, обстоятельства при рассмотрении реликтовых свойств крови. Пока же ограничимся констатацией того факта, что принципиальных различий между постагональной кровью и так называемой утильной нет, по крайней мере по исследованным нами показателям.

Это третье суждение, вытекающее из двух первых, кажется нам принципиально важным, поскольку два рассматривавшихся до сих пор порознь вопроса о возможности переливания постагональной и утильной крови теперь объединяются в один, как, впрочем, объединяются и положительные клинические результаты, полученные при трансфузии этих видов крови.

Заключая первое подведение итогов, мы хотим обратить внимание на следующее: изменения, обнаруживаемые в постагональной крови, свидетельствуют об активной борьбе организма за жизнь, борьбе, которую эта кровь хранит в своей памяти и после смерти организма, пока она жива сама.

Сравнительные показатели постагональной крови в зависимости от причины смерти

Причина смерти	Hb	Гематокритное число	Эритроциты	Лейкоциты	Характер лейкоцитарной фармации	СРП	Остаточный азот			Смаловые кислоты	
							млн.	Макс.	среднее	Индикан	от мин.
Сердечно-сосудистые заболевания	10,8—16,3	31—48	3750 000—6 000 000	5000—2300	От нормы до значительного сдвига влево с появлением токсической зернистости	+ + + +	31	122	65	+ + + +	0,220,930,45
Воспалительные заболевания	7,2—11,3	20—33	2 900 000—3 400 000	12 000—20 000	Резкий сдвиг влево, токсическая зернистость	+ + +	50	156	96	+ + +	0,180,830,44
Урологические заболевания	10,0—14,0	28—41	3 100 000—4 800 000	5 800—16 800	От нормы до значительного сдвига влево	+ + +	98	288	182	+ + +	0,180,830,44
Кровотечения	4,4—6,8	12—19	1 800 000—2 550 000	4100—8300	Без существенных отклонений		—	—	—		
Прочие заболевания (диабет, пневмония, бронхиальная астма)							36	86	62		

Причина смерти	Аминотрансферазная активность				Калий		Натрий		Кальций		Хло-риды	Сахар		Общий белок	Били-рубин		Холес-теринь			
	ГП, среднее	ГП, а	ГЩ, ср.	ГЩ, а	мин.	макс.	среднее	мин.	макс.	мин.		макс.	мин.		макс.	мин.	макс.			
Сердечно-сосудистые заболевания	35	23	49	27	16,1	67,5	35,0	250	320	311	8,6	13,4	584	56	306	8,09	0,4	0,7	90	290
Воспалительные заболевания	45	29	95	70	24,0	54,6	36,6	250	320	286	8,2	13,3	569	52	160	6,79	0,35	0,9	90	258
Урологические заболевания	22	11	33	23	31,2	64,0	47,6	280	320	290	8,2	13,0	600	89	194	7,10	0,64	1,0	74	185
Кровотечения	95	17	217	19	34,4	53,1	39,3	270	310	290	8,9	14,2	585	1—112						
Прочие заболевания (диабет, пневмония, бронхиальная астма)													1—330	390	8,81	0,8		72	198	

ТОКСИЧЕСКИЕ НАЧАЛА



Подобно легендам о целительном действии «живой» крови, возвращающей жизнь умирающим и юность старцам, в человеческих представлениях существует и миф о смертоносном действии трупных ядов. С. С. Юдин писал по этому поводу: «Действительно, у неподготовленных лиц не медицинского звания сама мысль о собирании крови из трупа и вливании ее живым людям производит впечатление отрицательное, заставляющее буквально содрогаться. Испуганное воображение рисует себе зрелище одновременно и страшное и отвратительное, причем мысли беспорядочно перебегают от сознания, что в умершем человеке и кровь непременно уже мертвая, с тревожными опасениями, что если даже в трупной крови нет прямых возбудителей остро заразных инфекций, то уж несомненно в ней быстро разовьются специфические трупные „яды“...».

Если в отношении крови скоропостижно скончавшихся это предубеждение, разделявшееся и врачами, преодолено (свыше 40 т фибринолизной крови, перелитой с хорошим клиническим эффектом, — это достаточно серьезный аргумент!), то вливанию постагональной крови клиническое мышление продолжает сопротивляться и поныне. В самом деле, как примириться врачу с возможностью трансфузии крови, изъятый у умершего от гнойного воспалительного заболевания, аутопсия которого выявляет наличие ограниченных гнойников или даже разлитого гнойного воспаления в брюшной или плевральной полостях? Опасность инфицирования крови, а следовательно, и реципиента кажется ему очевидной. Если он был свидетелем гибели больного и наблюдал картину нарастающей интоксикации, которая в конечном счете и явилась причиной смерти (перитонит, уремия, эклампсия и т. д.), то наряду с опасностью инфицирования перед ним стоит не менее грозная опасность проникновения в организм больного токсинов.

Игнорировать эти опасения нельзя, поскольку все данные, приведенные в предыдущей главе, хотя и указывают на отсут-

ствие инфицирования и свидетельствуют о том, что посмертная кровь является биологической средой, сохраняющей свою активность, не содержат доказательств отсутствия токсинов в постагональной крови.

Вопрос о токсичности донорской, а затем и фибринолизной крови ныне сводится к анализу посттрансфузионных реакций. Что касается постагональной крови, то необходимо доказать отсутствие в ней, во-первых, инфекции, обусловленной развитием патологического процесса воспалительной природы, во-вторых, экзо- и эндотоксинов.

Данные литературы, касающиеся инфицирования постагональной крови, как и наши данные, изложенные в предыдущей главе, говорят о том, что постагональная кровь прорастает в единичных случаях сапрофитами, что указывает скорее на наличие внешнего источника ее загрязнения, чем на внедрение инфекционного начала из тканей в кровь в процессе заболевания или в постмортальном периоде.

Если учесть, что кровь часто остается стерильной даже при генерализованном сепсисе (И. В. Давыдовский, 1969), то становится понятным, почему и постагональная кровь в большинстве случаев остается стерильной. Одной из причин этого является бактерицидность самой крови.

В монографии «Белковые нарушения в патологии острой кишечной непроходимости» (1961) мы приводили данные, относящиеся к 50-м годам и состоящие в том, что больным с непроходимостью кишечника при наличии геморрагического экссудата в целях возврата организму белка производили обратное переливание экссудата (от 500 до 1500 мл). При этом исследовали посев экссудата, а на следующий день и в ближайшие после операции дни производили посев крови. Во всех посевах экссудата находили патогенную микрофлору, иногда даже стафилококковую, кровь же больного неизменно оставалась стерильной.

Таким образом, инфицирование постагональной крови возможно лишь при крайне выраженном остром сепсисе, что легко может быть проконтролировано соответствующими бактериологическими исследованиями после изъятия крови из сосудистого русла умершего.

По-видимому, в основе интоксикационного синдрома вследствие острого гнойного заболевания лежит циркуляция в крови не микроорганизмов, а их токсинов, к действию которых в конечных фазах болезни присоединяется действие и эндотоксинов, и поксинов. В монографии «Перитонит» (1971) мы привели обширный материал, из которого следует, что в терминальной фазе перитонита кровь остается стерильной, но сосудистое русло наводняется токсинами, которые отравляют центры вегетативной регуляции и ведут к дискоординации деятельности функциональных систем. Таким образом, на первый план при

исследовании постагональной крови выступает оценка ее возможных токсических свойств, что и явилось задачей наших специальных исследований, которые излагаются ниже.

ОПЫТЫ НА БЕЛЫХ МЫШАХ

Таблица 60

Причины смерти больных и некоторые биохимические показатели постагональной крови, использованной в экспериментах ¹

Причина смерти больного	Стерильность постагональной крови	Биохимические показатели						
		СРП	билирубин (мг%)	ДФА	активность		калий (мг%)	индекс
					АСТ	АЛТ		
		амино-трансфераз						
Сердечно-сосудистая недостаточность	Стерильна	+	0,6	—	—	—	49,9	—
Гипертония III, инфаркт миокарда	Стерильна	—	2,56	0,93	42,3	54,7	18	—
Инфаркт миокарда	Стерильна	+++	—	0,22	18,4	9,0	—	—
Инфаркт миокарда, кардиальный цирроз печени	Стерильна	++	0,56	0,31	96,8	59,3	16,1	—
Комбинированный порок сердца, кардиальный цирроз печени	—	+++	—	0,67	42,4	18,3	—	+
Гипертония III, инфаркт миокарда	—	—	—	0,24	37,0	16,0	24	—
Острая коронарная недостаточность	Стерильна	++	—	—	30,4	29,3	—	—
Хронический нефрит, уремия	Стерильна	++	0,82	0,83	23,8	40,3	—	+++
Пиелонефроз	—	+++	—	0,32	29,1	8,9	—	—
Тромбоз мезентеральных сосудов, перитонит	Стерильна	—	0,6	0,64	126,3	59,6	—	—
Ущемленная бедренная грыжа, некроз петли тонкой кишки, перитонит	Стерильна	—	0,65	—	86,1	44,4	31,4	+++
Острая кишечная недостаточность, перитонит	—	++++	—	0,32	91,8	46,6	—	—
Поддиафрагмальный абсцесс, перитонит	—	+++	—	0,67	—	—	—	—
Гангренозный перфоративный аппендицит, перитонит	—	++++	—	0,94	65,2	39,9	—	—
Панкреонекроз	—	++++	—	0,42	111,8	62,1	—	+

¹ Во всех пробах кровь при посеве оказалась стерильной.

Возможная токсичность постагональной крови проверялась в эксперименте на белых мышах, которым внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл постагональной крови, заготовленной с консервантом ЦОЛИПК-76 из расчета 200 мл крови и 50 мл консерванта. Контрольной партии мышей вводили по 0,5 мл консерванта ЦОЛИПК-76, растворенного в 200 мл донорской крови.

Для постановки опытов применяли постагональную кровь скончавшихся от заболеваний сердечно-сосудистой системы, воспалительных заболеваний органов брюшной полости, сопровождавшихся перитонитом, и почечной патологии. Данные о причинах смерти этих больных и некоторые биохимические показатели их крови, взятой в первые 4 ч после смерти, приведены в табл. 60.

Как видно из табл. 59, постагональная кровь в зависимости от заболевания по-разному отличалась от донорской крови: в одних случаях отмечалось высокое содержание остаточного азота и индикана, в других имели место высокие показатели дифениламиновой реакции, аминотрансфераз и серореактивного протеина, в третьих обращало на себя внимание высокое содержание билирубина на фоне гиперкалиемии.

Учитывая, что кровь во всех случаях была стерильна, а смерть больных в части случаев сопровождалась выраженной интоксикацией, мы надеялись выявить специфику биохимических констелляций, указывающих на токсичность крови.

В качестве подопытных животных были использованы белые мыши (15 подопытных и 5 для контроля). Наблюдения за животными (выживаемость и поведение) проводились в течение первых 5 дней после инъекции. Результаты опытов выявили полную идентичность показателей у подопытных и контрольных животных: ни одна из мышей, которым внутрибрюшинно вводили донорскую или постагональную кровь, не погибла, и на вскрытии, произведенном через 5 сут наблюдения, не было обнаружено признаков какой-либо патологии, которую можно было бы связать с инфицированием брюшной полости или интоксикацией.

Таким образом, постагональная кровь даже при значительных отклонениях в ее составе от донорского «стандарта» и наличии явлений нарастающей интоксикации в терминальном состоянии никакого токсического действия на мышей не оказала.

ОПЫТЫ НА ПАРАМЕЦИЯХ

В. С. Генис, А. К. Арнаутов и Г. К. Джафаров разработали методику биологической реакции с парамециями для определения степени токсичности плазмы при действии ионизирующей радиации (1958). Г. К. Сахновская (1962) применила эту реакцию для определения токсических свойств сыворотки при ожоговой болезни в фазе токсемии. Нами использована культура

paramesium caudatum для выявления возможной токсичности постагональной крови. В основе этой реакции лежит изменение сроков гибели парамеций под действием токсического фактора, находящегося в сыворотке крови.

Методика исследования заключалась в следующем: на предметные стекла наносили по 0,01 мл сыворотки постагональной крови и крови здорового человека. Если в опыт включался контроль с сывороткой больного человека, то подбирали больного, пораженного приблизительно тем же патологическим процессом, который привел к смерти больного, постагональная кровь которого использовалась для данного исследования. Затем рядом на предметное стекло наносили капиллярной пипеткой 0,01 мл отвара сена, в котором живут парамеции (в такой капле находится от 4 до 8 особей), капли перемешивали и на-

Таблица 61

Результаты исследования жизнеспособности парамеций в сыворотке крови здоровых людей, больных и в постагональной крови

	Продолжительность жизни парамеций в сыворотке крови		
	постагональной	здорового человека	больного человека
Перитонит	18'10"	18'05"	
»	12'16"	13'05"	
»	20'21"	20'00"	
»	10'50"	11'00"	6'14"
»	21'20"	20'05"	11'30"
»	9'10"	9'05"	—
»	14'23"	14'30"	9'36"
»	18'10"	19'10"	—
»	16'15"	15'53"	—
»	8'56"	9'13"	—
Пиелопефроз	14'26"	14'30"	—
Пиелонефрит	12'39"	13'10"	5'59"
Уросепсис	20'08"	19'36"	—
Аденома простаты, почечная недостаточность			
Хронический нефрит	19'39"	18'56"	—
»	16'48"	17'08"	—
»	11'56"	12'02"	—
Вторично сморщенная почка, уремия			
Перитонит	17'39"	17'40"	—
»	14'27"	14'56"	—
»	19'18"	19'05"	—
»	20'03"	19'58"	—
»	15'15"	15'29"	—
»	16'30"	17'18"	13'12"
»	15'59"	16'02"	—
»	11'15"	11'12"	—
»	16'38"	16'25"	—
»	16'52"	17'00"	9'18"
Крупозная пневмония			

блюдали под микроскопом (малое увеличение). По секундомеру изучали подвижность парameций во всех образцах, регистрировали время продолжительности их жизни.

Парameции выращивали в отваре сена при температуре 24—26°C. Для проверки сыворотки крови на токсичность в пробе с парameциями в каждом отдельном случае ставили контрольный опыт с сывороткой здоровых людей и в 6 случаях параллельно еще и с сывороткой больных. Необходимость в каждом отдельном случае постановки контрольных серий опытов диктуется тем, что жизнедеятельность парameций меняется в зависимости от температуры окружающей среды и колебания эти довольно значительны.

В опытах с парameциями использовалась сыворотка 26 образцов постагональной крови, изъятой у скончавшихся от разлитого гнойного перитонита (18 случаев), почечной патологии (7 случаев) и крупозной пневмонии (1 случай).

Полученные нами данные приведены в табл. 61.

На первый взгляд были получены парадоксальные результаты: в сыворотке крови больного человека жизнь парameций сокращается почти вдвое по сравнению с сывороткой здорового донора или сывороткой постагональной крови. Объяснение этого явления мы приведем позже. Здесь же отметим, что жизнь парameций в донорской и постагональной крови имеет одни и те же сроки. Иными словами, если пользоваться донорской кровью как эталоном, то в постагональной крови токсические свойства не выявляются.

ОПЫТЫ НА СОБАКАХ

В первой серии опытов на собаках преследовалась та же цель — выявить токсические свойства постагональной крови. Поскольку ни в опытах на мышах, ни тем более в опытах с парameциями нельзя точно воспроизвести ситуацию, возникающую при гемотрансфузии, мы не вправе были делать окончательное заключение об отсутствии токсического влияния постагональной крови. Это и послужило поводом к проведению экспериментов на собаках.

Гемотрансфузии здоровым собакам крови животных, умерших после агонии, проводились с проверкой некоторых биохимических показателей (индикан, СРП, остаточный азот) как в крови доноров, так и в крови реципиентов, взятой до и после переливания.

До начала трансфузии, в ходе ее и после переливания в течение 1—3 ч регистрировалось артериальное давление и дыхание.

В качестве иллюстрации приведем описание одного из опытов.

Собака-самец смешанной масти, массой 14 кг, по кличке «Грюн» дважды оперирована. Выведены три кишечные петли, одна из которых затем денервирована. 16/1 собака взята в основной опыт. С 17/1 у нее развилась картина динамической кишечной непроходимости. Собака резко обезвожена, быстро теряет в весе. На протяжении 4 дней состояние прогрессивно ухудшается и с 17 ч 20/1 собака впадает в агональное состояние, заканчивающееся гибелью животного 21/1 в 7 ч 20 мин. Через 2 ч после смерти собаки из внутренней яремной вены стерильно было взято 150 мл крови в стабилизатор ЦОЛИПК-76 (25 мл). Кровь помещена в холодильник при температуре 6°C.

Из собранной крови был выделен *Proteus vulgaris*. Реакция на СРП ++++, на индикан ++++. Остаточный азот 216,0 мг%.

22/1 произведена гемотрансфузия постагональной крови от погибшей собаки собаке-самцу по кличке «Премьер», белой масти, пушистой, массой 8 кг. Собака была совершенно здорова и ни в одном опыте ранее не использовалась. Переливание произведено в бедренную вену, струйно, в количестве 100 мл под контролем записи артериального давления и дыхания. Объективно никаких изменений у собаки не наблюдалось, за исключением учащения пульса во время трансфузии. После переливания поведение собаки было обычным и последующие 7 дней (до взятия в другой опыт) она была абсолютно здорова. Не выявилось каких-либо изменений и при исследовании крови «Премьера». На следующий день после переливания — 23/1 — остаточный азот равнялся 55 мг%, реакция на СРП и индикан была отрицательной.

Сводные данные, полученные в этой серии опытов, приведены в табл. 62.

Как видно из табл. 62, донорами служили животные, погибшие от различных заболеваний, в том числе от разлитого гнойного перитонита. Выраженные патологические биохимические сдвиги были обнаружены у всех животных, у двух из них в претерминальном периоде наблюдалась нарастающая интоксикация — обезвоженность, адинамия, частое поверхностное дыхание, обильная рвота. Из таблицы видно также, что количество передитой постагональной крови составляло от 10 до 18%. И тем не менее трансфузия, производимая в таком большом объеме (в масштабе человека — это переливание 1—1,5 л крови), никаких существенных реакций не вызывала.

Некоторое учащение пульса у собак-реципиентов во время струйного введения крови не должно восприниматься как осложнение, так как наблюдается и в клинике при струйных трансфузиях как донорской и фибринолизной крови, так и кровезамещающих растворов.

В 2 случаях из четырех в постагональной крови наблюдался рост вульгарной микробной флоры, что следует связать с погрешностями забора крови. Так, например, у собаки «Грюн» забор крови производили через 2 ч после ее гибели. Обилие сгустков в сосудистом русле так мешало получению крови, что пришлось подвесить собаку к потолку, применить открытый массаж сердца, несколько раз извлекать и вставлять вновь канюли, освобождая их просвет от сгустков. Такая техника забора крови, безусловно, могла привести и привела к ее бактериологическому загрязнению.

Сводные данные по переливанию постагональной крови здоровым собакам

№ опыта	Доноры				Реципиенты										
	кличка, возраст, пол и масса собаки	причина гибели	время изъятия крови через сколько времени	стерильность крови	биохимические исследования крови		Биохимическое исследование крови		количество перелитой крови (мл)	количество перелитой крови в % к объему крови					
					СРП	индикан	остаточный азот (мг%)	индикан			остаточный азот (мг%)	индикан			
1	«Грип», 4 лет, самец, 14 кг	Динамическая кишечная непроходимость	2 ч		++	++	++	++	100	17,8	—	—	—	—	54,0
2	«Туман», 2½ лет, самец, 12 кг	Пневмония	30 мин	Стерильна	++	++	++	++	100	12	—	—	—	—	54,0
3	«Дым», 3 лет, самец, 9 кг	Перитонит	30 »	Рост вульгарной флоры	++	++	++	++	100	18	—	—	—	—	51,0
4	«Каро», 4½ лет, самец, 11 кг	Желчный перитонит, печеночная недостаточность	30 »	Стерильна	++	++	++	++	60	11,4	—	—	—	—	56,0
	То же	То же	30 »	»	++	++	++	++	80	10,3	—	—	—	—	52,7

С. И. Спасокукоцкий (1934) указывал, что тяжелое состояние страдающих уремией зависит скорее от задержки продуктов обмена в тканях, чем в крови, а небольшое количество уремической крови, введенное реципиенту, не вызывает никаких побочных явлений; при наличии здоровых почек задержанные продукты обмена быстро выводятся из организма реципиента. Очевидно, то же самое можно сказать и в отношении постагональной крови: мы не отмечали каких-либо побочных явлений у собак-реципиентов при введении им постагональной крови с большим содержанием остаточного азота, индикана и СРП.

Если организм здорового животного полностью сохраняет экскреторные функции, то может ли оказать токсическое влияние перелитая ему постагональная кровь? Вправе ли мы считать, что токсические начала в крови отсутствуют? Весьма возможно, что компенсаторные возможности здорового организма настолько велики, что быстрая дезинтоксикация, осуществленная самим организмом, маскирует наличие токсических начал.

Может быть, токсические влияния проявятся при переливании постагональной крови у заведомо ослабленного животного? Для проверки этого предположения была поставлена вторая серия опытов. Кровь, изъятая у собак, погибших от различных заболеваний при явлениях агонии, переливали собакам-реципиентам как во время операции, сопровождаемой наркозом, так и после больших оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Критерием оценки в этой группе исследований служила реакция на гемотрансфузию постагональной крови — состояние реципиента в первые часы и дни после переливания. В этой серии опытов были использованы 6 собак, кровь которых после их гибели переливали 6 больным собакам.

В качестве иллюстрации приводим описание одного из опытов.

Собаке-самке смешанной масти по кличке «Жучка», массой 10 кг, в возрасте 3½ лет 6/1 в остром опыте произведена операция — выведена правая почка в правую подвздошную область с одновременным удалением левой почки. Через 26 ч после операции собака погибла при явлениях тяжелой интоксикации и уремии.

Через 30 мин после смерти собаки из бедренной вены в консервант ЦОЛИПК-76 взято 100 мл крови, которая помещена в холодильник при температуре 6°C.

9/1 собаке-реципиенту (самец черно-белой масти по кличке «Борзый», масса 11 кг, возраст 1½ года) произведена холецистэктомия и резекция тонкой кишки с наложением анастомоза по типу конец в конец. В конце операции в вену левой голени перелито 100 мл постагональной крови собаки «Жучка». Реакции во время переливания не было.

10/1 состояние собаки средней тяжести. Снижен аппетит. Много пьет. АД 100/60 мм рт. ст., частота дыхания 40 в минуту, температура в прямой кишке 38,6°. 11/1 состояние удовлетворительное. Появился аппетит. Активна. АД 110/75 мм рт. ст., 28 дыханий в минуту, температура 37,5°. 12/1 состояние вполне удовлетворительное. Активна. Приветлива. Хороший аппетит. АД 110/80 мм рт. ст., 28 дыханий в минуту, температура 37,5°.

Сводные данные по переливанию постагональной крови оперированным животным

Собаки-доноры										Собаки-реципиенты				
кличка собаки	масса (кг)	пол	дата гибели	причина гибели	время изъятия крови	срок хранения крови	кличка собаки	масса (кг)	пол	дата переливания крови	количество перелитой крови			
«Жучка»	10	Самка	7. I	Уремия	30 мин	2 дня	«Борзый»	11	Самец	9. I	100,0 мл			
«Рекс»	16	Самец	14. I		30 мин	5 дней	«Рыжий»	14	Самец	19. I	100,0 мл			
«Ласка»	13,5	Самка	21. I	Острая печеночно-почечная недостаточность	30 мин	3 дня	«Барис»	14	Самец	21. I	100,0 мл			
«Цыган»	16	Самец	28. II	Разлитой гнойный перитонит	30 мин	1 день	«Леди»	12	Самка	1. III	100,0 мл			
«Черный»	14	Самец	5. III	Отек и воспаление легких	30 мин	1 день	«Джек»	12	Самец	6. III	100,0 мл			
«Рябой»	13	Самец	15. III	Разлитой перитонит	20 мин	4 дня	«Мышка»	11	Самка	19. III	100,0 мл			

Аналогичные данные были получены и в остальных пяти опытах, где постагональная кровь, изъятая у животных, погибших от уремии, разлитого гнойного перитонита, острой печеночно-почечной недостаточности и воспаления легких, была перелита спустя 1—5 дней после ее изъятия животным, перенесшим оперативное вмешательство.

Сводные данные этой серии опытов приведены в табл. 63.

Приведенные эксперименты показывают, что переливание постагональной крови даже в значительном объеме (от 100 до 250 мл) животным, перенесшим травматичное оперативное вмешательство, токсического влияния не оказывает.

Казалось бы, данных этой серии экспериментов уже достаточно, чтобы вынести суждение об отсутствии токсического влияния постагональной крови на организм реципиента, поскольку трансфузия проводилась по обычным показаниям (замещение крови при травматичных операциях, неизбежно сопровождающихся кровопотерей). Однако не исключено, что токсические начала в крови есть, но концентрация их недостаточна, чтобы вызвать соответствующую реакцию.

Чтобы получить ответ и на этот вопрос, следовало поставить серию опытов, где постагональная кровь переливалась бы резко ослабленному животному в количествах, достаточных, чтобы обеспечить высокую концентрацию гипотетических токсических веществ.

В качестве модели, удовлетворяющей этим требованиям, мы использовали животных, перенесших массивную кровопотерю (30—40 мл/кг массы).

Для проведения этой серии опытов необходимо было получить максимальное количество крови от погибшей собаки-донора, чтобы произвести заместительную трансфузию обескровленной собаке-реципиенту. Как указывалось выше, кровь собаки обладает чрезвычайно высокой способностью к свертыванию, благодаря чему удается получить минимальное количество крови и лишь в первые 10—20 мин после гибели животного (50—80 см³ от собаки массой 10—13 кг). Для постановки эксперимента требовалось большее количество крови, поэтому мы воспользовались гепарином. Последний в количестве 660 ед/кг массы вводили собаке за 1—4 ч до ее гибели. Таким путем после смерти животного из его кровеносного русла нам удалось получить от 250 до 900 мл постагональной крови.

В табл. 64 приведены данные обо всех собаках-донорах, кровью которых (после их гибели) воспользовались для трансфузий.

Как видно из таблицы, причиной смерти животных явились экспериментально вызванные пневмония и каловый перитонит (по методике С. А. Гаспаряна и Н. М. Баклыковой). Когда состояние собаки становилось достаточно тяжелым, внутривенно вводили гепарин, если гибель животного не наступала в

Сведения о собаках-донорах, кровь которых использовалась для восполнения кровопотери у реципиента

Возраст собаки (годы)	Пол	Причина смерти	Через сколько времени после гибели произведено изъятие крови	Количество полученной крови (мл)
4	Самец	Экспериментально вызванная пневмония	2 ч	300
4	»	То же	2 ч 30 мин	600
6	»	» »	2 ч	570
2	Самка	» »	3 ч	250
3	Самец	» »	3 ч	400
4	»	Экспериментально вызванный каловый перитонит	2 ч 30 мин	800
6	»	То же	2 ч	650
5	»	» »	2 ч 30 мин	300
5	Самка	» »	2 ч	900

первые 4 ч, введение гепарина повторяли. Только благодаря этому удавалось получить у одного донора-собаки количество крови, необходимое для адекватного восполнения кровопотери у собаки-реципиента.

Изъятие крови производили в первые 2—3 ч после гибели животного. Флакон с кровью помещали в холодильник и хранили 1—2 сут (до использования для трансфузии) при температуре 6°C.

Переливание крови осуществляли без учета групповых особенностей собак.

Реципиентами служили 7 собак, которым за 30 мин до опыта подкожно вводили 1% раствор морфина из расчета 1 мл/кг массы.

Обескровливание и восполнение кровопотери осуществляли под интубационным эндотрахеальным эфирно-кислородным наркозом, что давало возможность в ходе исследования проводить регистрацию артериального и венозного давления, электро- и энцефалографию.

Поскольку одномоментное обескровливание собак с извлечением крови в количестве 3—4% по отношению к общему весу животного (35—40 мл/кг массы) собаками переносится очень тяжело, кровопускание делали в 2—3—4 приема с интервалами 20—40 мин, удаляя каждый раз 10 мг/кг под контролем регистрируемых показателей в объемных единицах. Гемотрансфузию постагональной крови начинали после стойкого снижения максимального артериального давления до 40—50 мм рт. ст. В качестве иллюстрации приводим описание одного из опытов.



Рис. 20. Исходная запись физиологических параметров.

Сверху вниз: 1,2 — запись электроэнцефалограммы; 3, 4 — запись электрокардиограммы; 5 — запись артериального давления.

Собака-самец по кличке «Боб», 4 лет, массой 18 кг погибла от экспериментального калового перитонита. В премортальном периоде ей внутривенно введен гепарин и через 2 ч после гибели животного взято 900 мл крови в специальные банки с раствором ЦОЛИПК-76. Полученную кровь хранили в холодильнике при температуре 6°C в течение суток. Реципиентом служила собака-самец по кличке «Акбар», 3 лет, массой 5,9 кг.

В ходе опыта записывали электрокардиограмму, электроэнцефалограмму и регистрировали артериальное давление, в связи с чем опыт проводили под наркозом. С этой целью за 30 мин до постановки опыта собаке-реципиенту внутримышечно ввели 3 мл 1% раствора морфина, после чего внутривенно было введено 150 мл гексенала с последующей интубацией и переводом на искусственное дыхание с дачей эфира.

Начало опыта — 10 ч 32 мин. Исходные данные: пульс 84 удара в минуту, АД 140/80 мм рт. ст., венозное давление 80 мм вод. ст., гемоглобин 92 ед., число эритроцитов 5 900 000. ЭКГ и ЭЭГ без изменений (рис. 20).

В 10 ч 35 мин начато обескровливание собаки — удалено 30 мл крови, что составляет 7,5% количества крови реципиента, однако существенных изменений зарегистрировано не было (рис. 21). Пульс участился до 95 уд. в 1 мин. Амплитуда воли ЭЭГ снизилась и появились более медленные ритмы, а на кривой А/Д отмечены волны 3-го порядка.

В 11 ч произведено повторное кровопускание — удалено еще 60 мл крови. Отмечается учащение пульса до 120 ударов в минуту, снижение АД до 80/40 мм рт. ст. (рис. 22). Собаке внутривенно введено 100 мл физиологического раствора. Исследование крови: гемоглобин 46 ед., эритроциты 3 000 000.

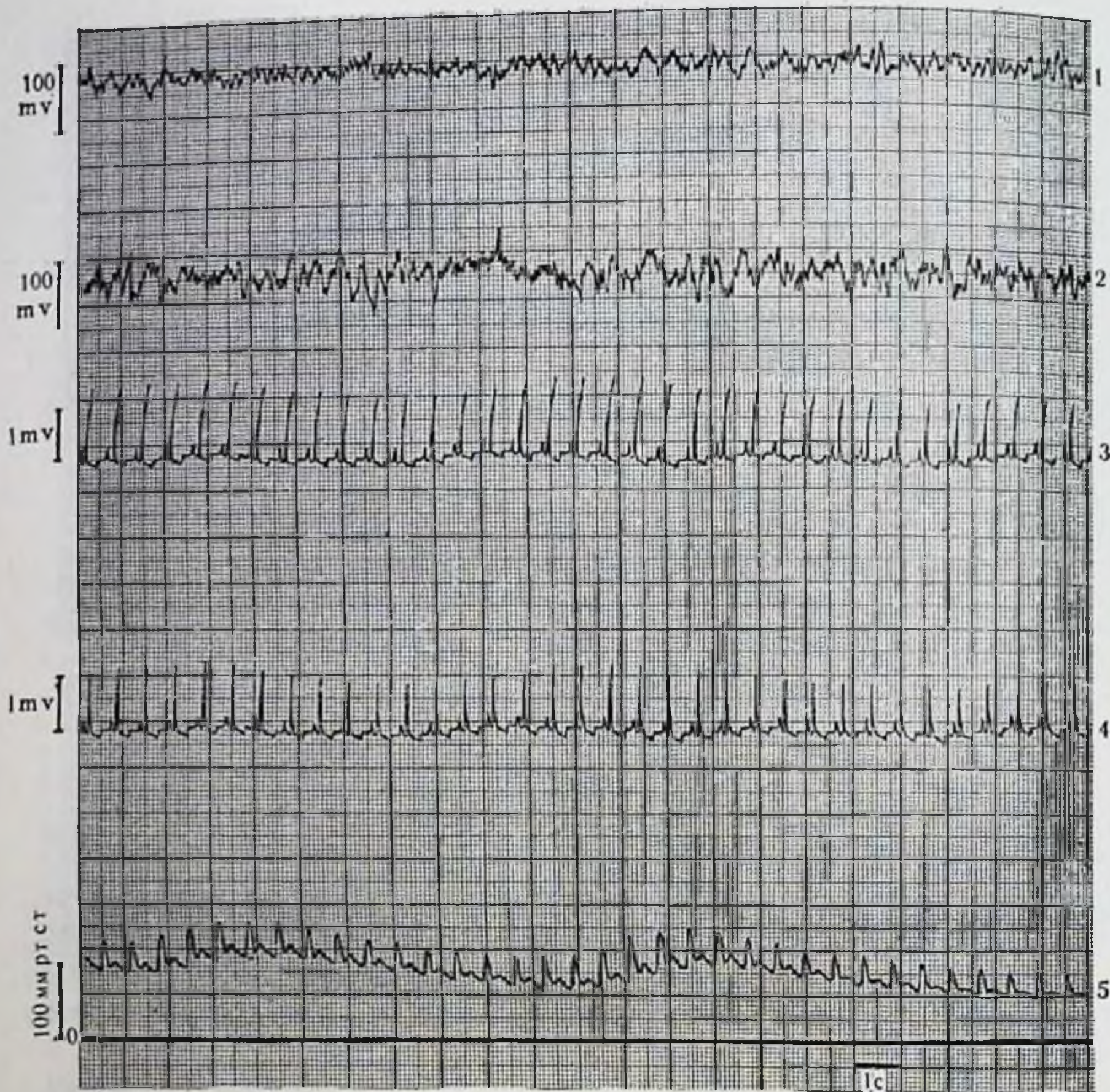


Рис. 21. Запись физиологических параметров после первого кровопускания. Обозначения те же, что и на рис. 20.

Через 20 мин произведено третье кровопускание — удалено 60 мл крови, после чего стали очевидны изменения на ЭЭГ и ЭКГ (рис. 23). Пульс сохраняется в пределах 120 ударов в минуту, АД 55/20 мм рт. ст. Введение 100 мл физиологического раствора изменения состояния собаки не вызвало. Гемоглобин крови 14 ед., эритроциты 1 930 000.

Таким образом, после трехкратного кровопускания удалено 150 мл крови, что составляет около 36,3% всей имеющейся у собаки крови. Количество гемоглобина снизилось до 14 ед. (на 78 ед.), а число эритроцитов — с 5 900 000 до 1 930 000.

В 12 ч 35 мин начата гемотрансфузия постагональной крови. Внутривенно влито 150 мл постагональной крови, заготовленной накануне. Артериальное давление поднялось до 95/60 мм рт. ст., пульс удерживается на уровне 124 удара в минуту, ЭЭГ и ЭКГ приходят к норме (рис. 24). Исследование крови: гемоглобин 59 ед., эритроциты 3 200 000.

Из сосудов извлечены канюли, раны ушиты. Прекращена подача эфира. Собака экстубирована и отнесена в виварий. На следующий день состояние собаки удовлетворительное, собака активна, хорошо ест. Гемоглобин крови равен 72 ед., число эритроцитов достигло 4 300 000. Собака находилась под наблюдением в течение 10 дней и была совершенно здорова, а затем взята в другой опыт.

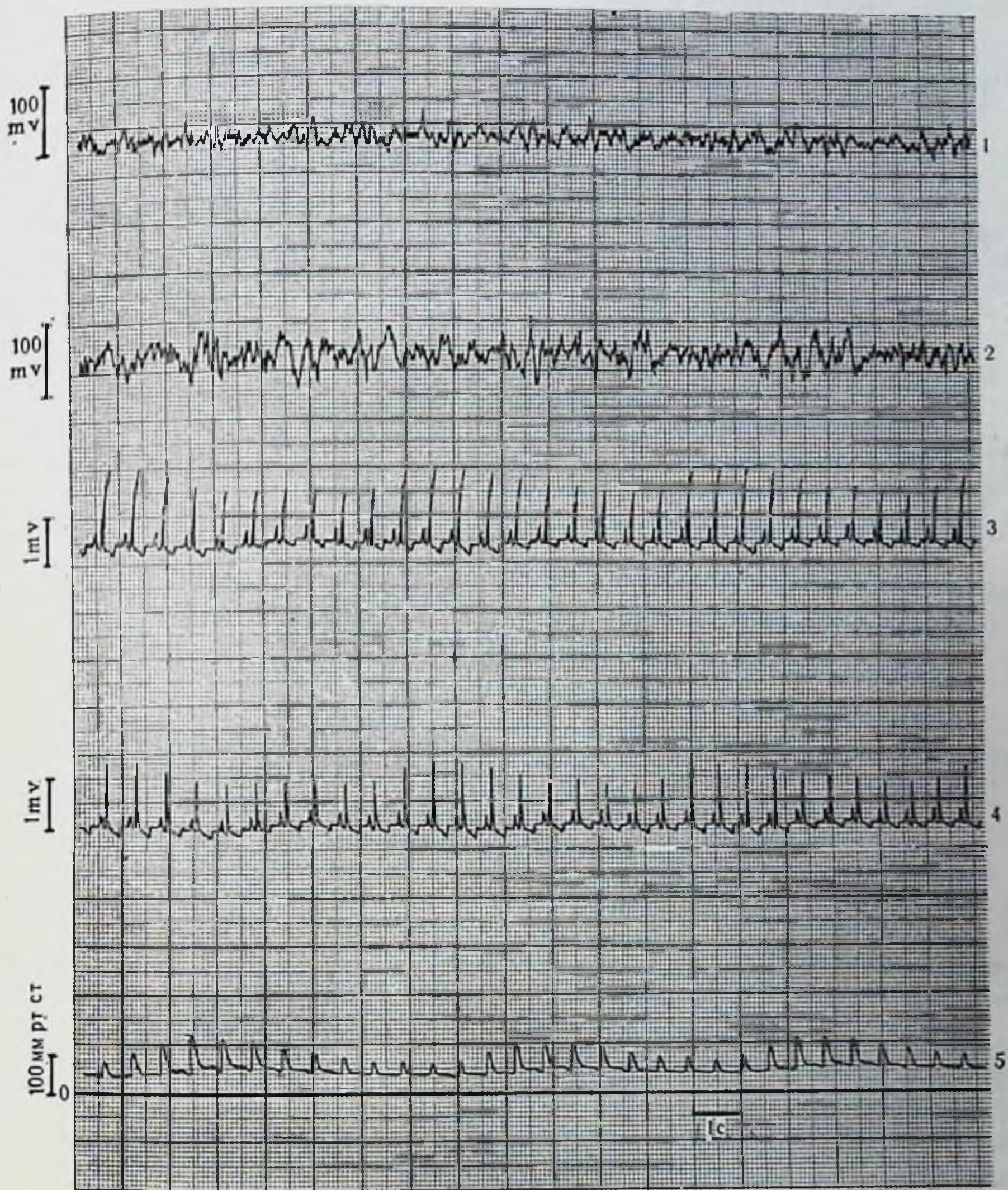


Рис. 22. Запись физиологических параметров после повторного кровопускания. Обозначения те же, что и на рис. 20.

Аналогичные данные были получены и в остальных экспериментах этой основной серии: переливание постагональной крови, полученной спустя 2—3 ч после смерти у собак, большинство которых погибло при явлениях резко нарастающей глубокой интоксикации, не только не вызывало реакций, наблюдаемых при введении токсических начал, но, напротив, оказывало блестящее клиническое действие. Оно выражалось в нормализации гемодинамических показателей, дыхания, деятельности мозга (судя по данным ЭЭГ). На следующий день по выходе из наркоза собаки мало чем отличались от животного-

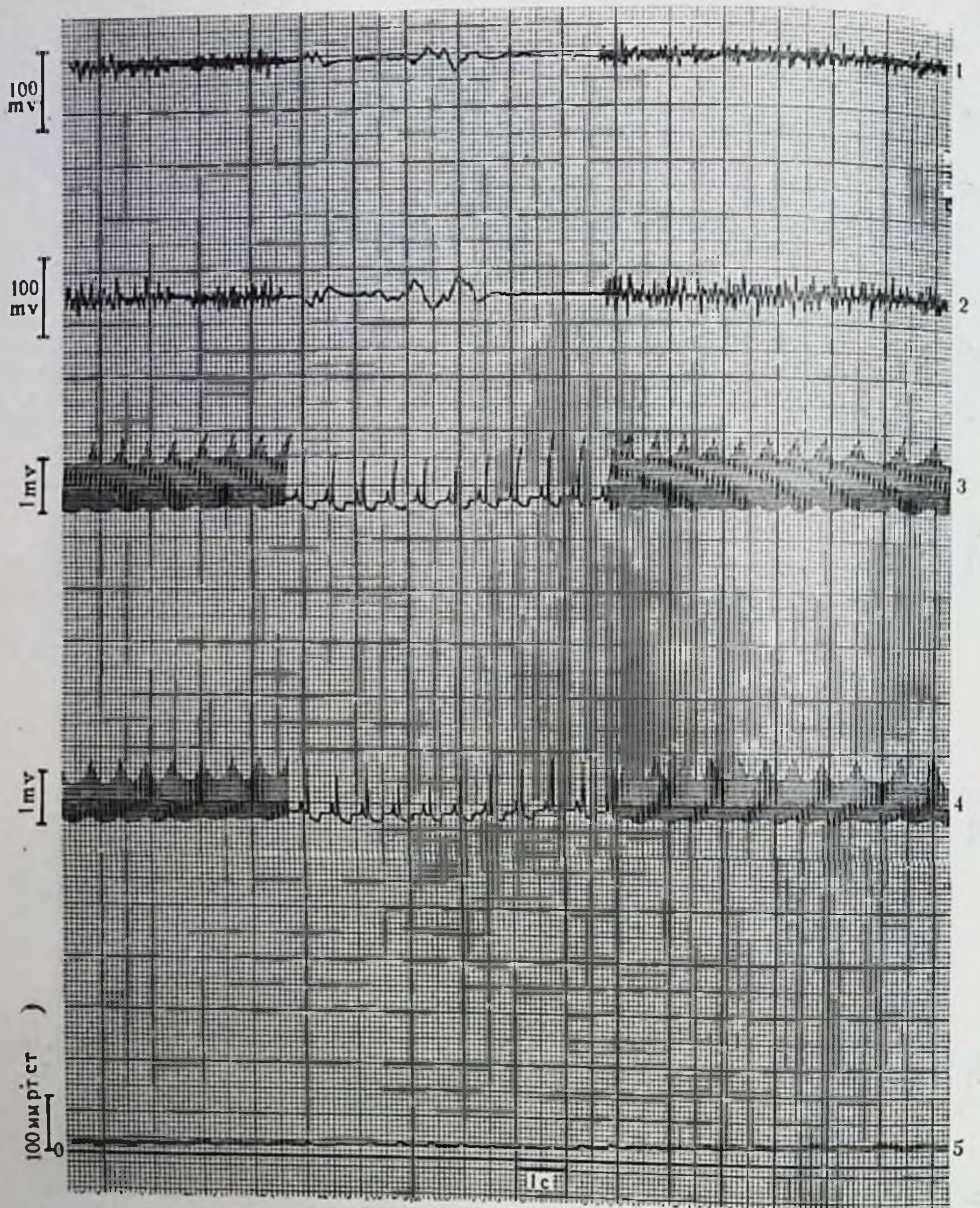


Рис. 23. Запись физиологических параметров после третьего кровопускания. Обозначения те же, что и на рис. 20.

го, перенесшего под наркозом банальное оперативное вмешательство. Это отчетливо вытекает из данных, приведенных в табл. 65.

Таким образом, выбрав схему эксперимента, максимально благоприятную для выявления токсического эффекта и в то же время наиболее опасную с точки зрения возникновения трансфузионных реакций (как правило, одномоментно замещалось около 40% общего объема крови) после довольно продолжительного периода гиповолемической и циркуляторной гипоксии, мы

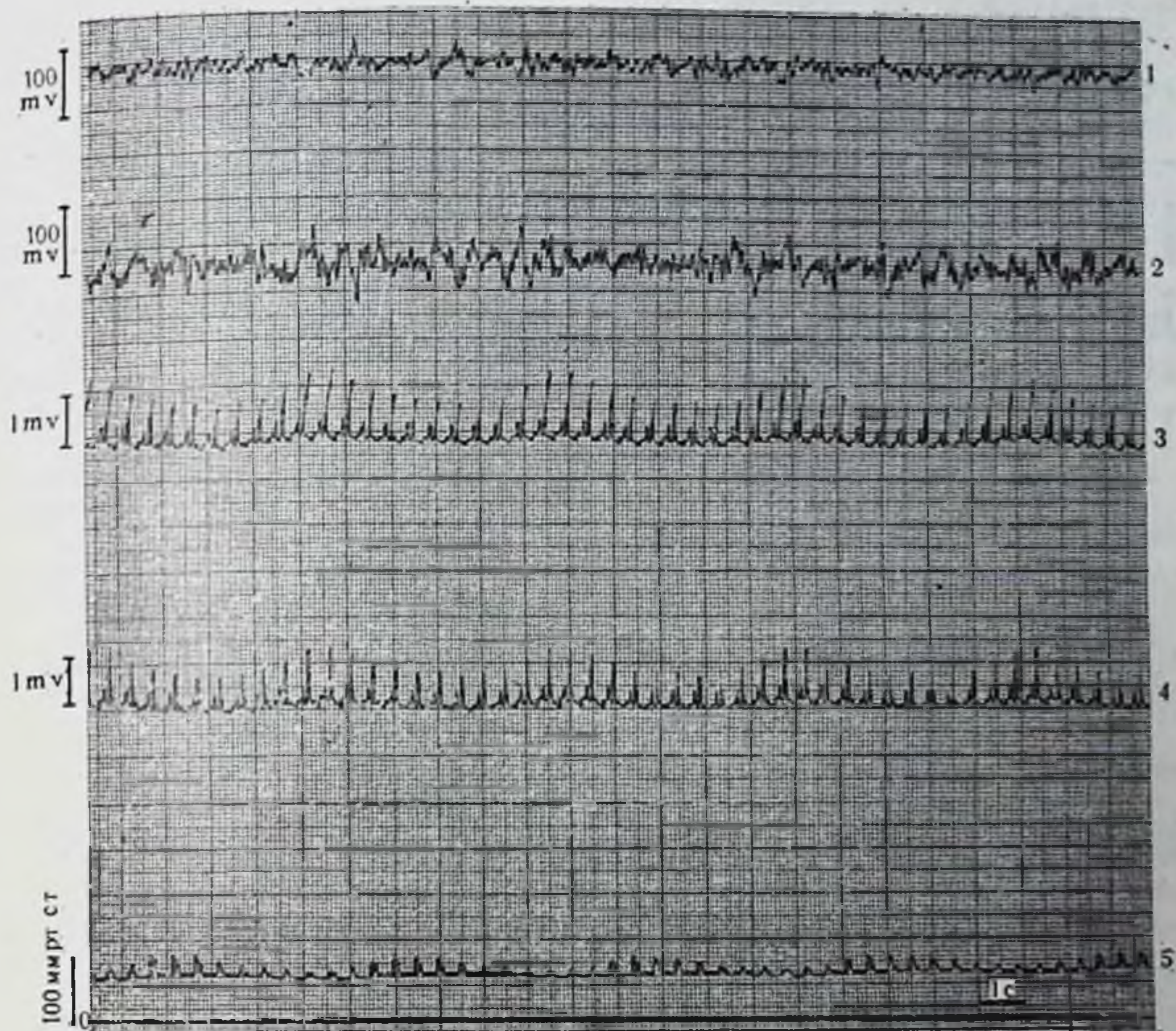


Рис. 24. Запись физиологических параметров после трансфузии постагональной крови. Обозначения те же, что и на рис. 20.

не обнаружили наличия токсических начал в постагональной крови. Напротив, клинический эффект этих трансфузий оказался не менее выраженным, чем при переливании донорской крови.

В основе схемы наших опытов лежит схема, разработанная В. Н. Шамовым. Разница состоит в том, что в его опытах использовалась кровь забитых здоровых собак, в нашем же случае необходимо было получить кровь животных, по-разному пришедших к смерти через агонию. Помимо этого, мы дополнили исследования современными биохимическими и биологическими тестами.

В итоге мы получили совершенно однозначный результат: постагональная кровь не обладает токсичностью, как не обладает ею и кровь донорская и фибринолизная.

Любой врач, хорошо знакомый с течением острых инфекционных и воспалительных заболеваний, заканчивающихся агонией, вследствие тяжелого токсикоза не может сразу принять такое утверждение. Тот же, кто читал нашу монографию «Перитонит» и вместе с нами убедился в наличии токсического

Сводные данные о переливании постагональной крови обескровленным собакам

Возраст собаки (годы)	Пол	Масса (кг)	Расчетное количество крови (мл)	Количество извлеченной крови (мл)	% извлеченной крови	Количество перелитой крови (мл)	Срок наблюдения (дни)	АД		
								до обескровливания	после обескровливания	после трансфузии
4	Самец	6,5	400	150	35	150	7	160/110	50/10	130/90
6	»	6,0	420	120	30,9	100	26	120/90	40/0	120/80
6	Самка	7,2	500	180	38	200	8	130/80	60/20	110/80
3	Самец	8,4	590	175	29	180	14	130/80	50/10	120/80
4	»	6,3	430	150	34,8	150	23	150/100	70/30	125/70
4	»	7,8	550	225	40,9	200	22	140/90	75/20	120/80
5	»	5,9	415	120	30,8	125	16	110/70	50/0	100/70
8	Самка	5,3	370	110	29,3	100	4	120/80	60/10	120/70
3	»	6,1	420	150	35	150	11	140/100	70/20	120/75
3	Самец	5,8	340	120	35,3	125	12	130/95	65/15	130/80
6	»	9,3	650	280	43	250	12	150/95	60/10	105/65
4	Самка	6,7	470	180	40	150	9	120/70	60/0	100/60
4	Самец	6,8	470	180	40	150	22	140/90	40/10	120/75
3	»	5,9	415	150	36,3	150	21	140/80	55/20	95/60
3	Самка	6,0	420	180	43	200	14	125/75	40/10	100/80
5	»	7,4	520	200	38,6	200	14	130/80	50/10	110/65
6	»	7,2	500	200	40	200	5	120/80	40/0	105/60
5	»	6,3	430	200	46,4	200	18	150/100	50/20	130/95
3	Самец	5,6	390	150	40	150	7	145/95	60/20	130/90
4	Самка	5,8	340	120	35,3	100	7	125/85	40/0	115/75
6	Самец	7,2	500	180	36	200	12	130/85	50/10	110/70
6	»	8,1	570	250	44	250	26	120/70	50/10	100/70
3	»	6,9	470	180	40	150	22	120/70	40/10	105/60
4	»	6,9	470	200	42,5	200	9	130/80	60/10	120/75
4	»	7,0	530	200	37,7	200	3	140/90	50/10	120/60

фактора в крови больного перитонитом, и вовсе разведет руками. Ведь метод брюшного диализа при лечении токсической и терминальной фаз перитонита направлен на выведение из организма именно токсических начал. Куда же они могли деться после смерти больного?

Этот вопрос постоянно занимал С. С. Юдина. Уверенность в отсутствии токсического воздействия постагональной крови пришла к нему в 1930—1933 гг., до того как было открыто явление фибринолиза, после чего стали переливать только кровь скоропостижно скончавшихся. Несколько же сот переливаний, произведенных до этого, явились своеобразным экспериментом для ничего не подозревающих авторов метода, экспериментом, который четко показал, что кровь как скоропостижно скончавшихся, так и умерших после агонии (напомним, что первое переливание трупной крови произведено молодому самоубийце

от старика, умершего от воспаления легких) не оказывала токсического воздействия.

В переписке с нами и в личных беседах он неоднократно подчеркивал отсутствие токсичности постагональной крови. Здра- вый смысл подсказывал альтернативу: либо кровь агониру- ющего содержит токсические начала и тогда они должны обна- руживаться и после ее изъятия из сосудистого русла умерше- го, либо интоксикация вообще не имеет гуморальной природы.

Теперь мы знаем, что это не так, что в крови больного раз- литым гнойным перитонитом с явлениями нарастающей инток- сикации циркулируют токсины, равно как и то, что после смер- ти больного в крови эти токсины не обнаруживаются.

В чем тут дело?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо хотя бы кратко коснуться данных, полученных нами при исследовании приро- ды интоксикации при перитоните. В монографии «Перитонит» мы показали, что на разных этапах заболевания характер инток- сикации меняется в связи с изменением природы вызывающих ее факторов.

На ранних этапах заболевания интоксикация — это реак- ция организма на повреждающие гуморальные воздействия, в основе которых лежит влияние биологически активных веществ, появляющихся в крови в результате воздействия на центры ве- гетативной регуляции. Такого рода реакция клинически про- является легкой эйфорией с элементами экзальтации, учащением пульса и дыхания, неадекватностью оценки больным своего состояния и силы агрессивного воздействия. Описанная симпто- матика в равной степени характерна и для начальных форм пе- ритонита, и для раннего ответа на ожог, и, как это показали последние исследования Д. М. Шермана (1972), для так назы- ваемой эрективной фазы шока. По мере развития патологиче- ского процесса характер интоксикации меняется, и на позд- них этапах заболевания она уже определяется наличием цир- кулирующих в крови больного токсических начал, которые Ю. М. Гальперину и Н. М. Баклыковой (1970) удалось обнару- жить в эксперименте с помощью биологических тестов. Речь идет о пробе с парамециями, внутрибрюшном введении крови больных собак белым мышам и перфузии такой кровью гумо- рально изолированных кишечных петель.

Результаты этих исследований были четко однозначны. Кровь, изъятая у животных на 3—4-е сут течения разлитого гнойного перитонита, неизменно сокращала сроки жизнедея- тельности парамеций, вызывала гибель белых мышей и стой- кое торможение двигательной активности изолированной ки- шечной петли собаки, сопровождающееся быстро развиваю- щимся спазмом ее кровеносных сосудов (рис. 25).

Таким образом, с помощью указанных биологических тестов в крови животных были обнаружены токсические начала,

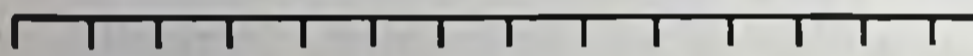
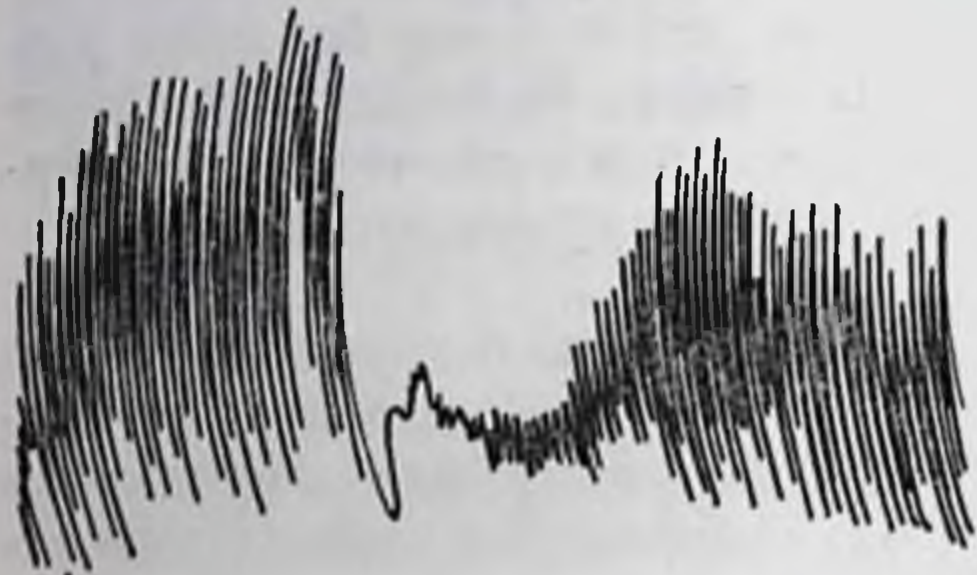


Рис. 25. Торможение активной подвижности изолированной кишечной петли при перфузии ее кровью животного, страдающего разлитым гнойным перитонитом.

Сверху вниз: запись сокращений кольцевой, продольной мускулатуры тонкой кишки скорости кровотока через петлю. Отметка времени — 30 с.

являющиеся причиной клинического выражения интоксикации.

Подтверждение этих выводов было получено и в двух других сериях экспериментов, где на высоте развития интоксикации животным проводился брюшной диализ.

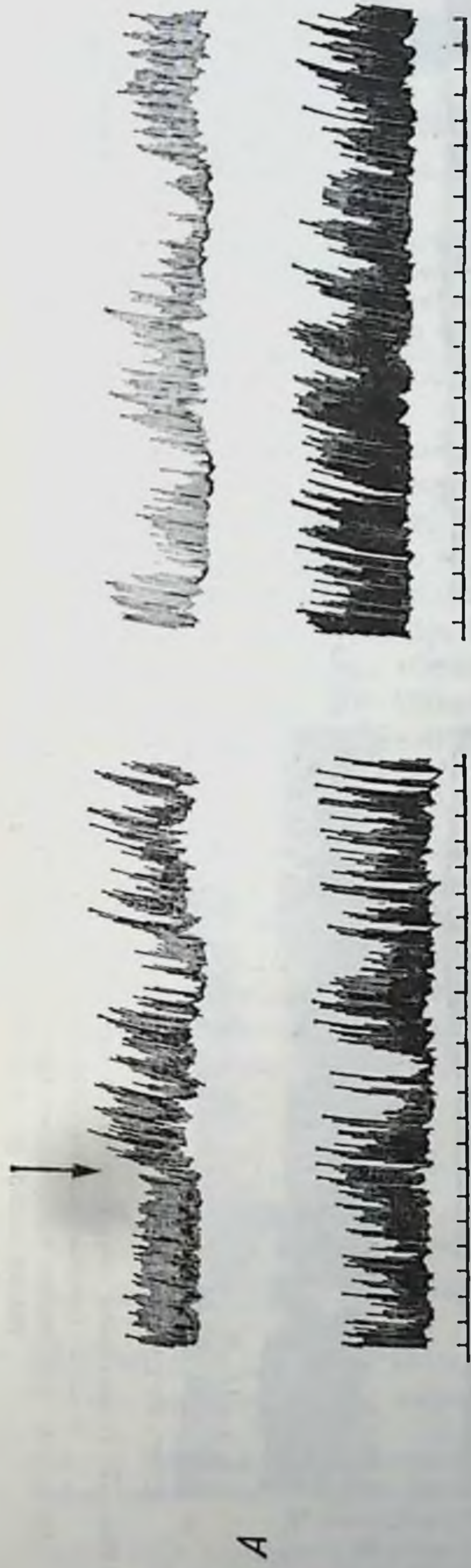
При наличии клинически выраженной интоксикации оттекающая из брюшной полости жидкость (диализат), как и

кровь, содержала токсические начала, обнаруживаемые вышеупомянутыми тестами, а в дальнейшем по мере устранения интоксикации в ходе брюшного диализа, когда диализат уже не оказывал токсического воздействия, кровь также теряла свою токсичность. Несколько позже аналогичные данные были получены и в клинике при лечении токсической и терминальной фаз перитонита.

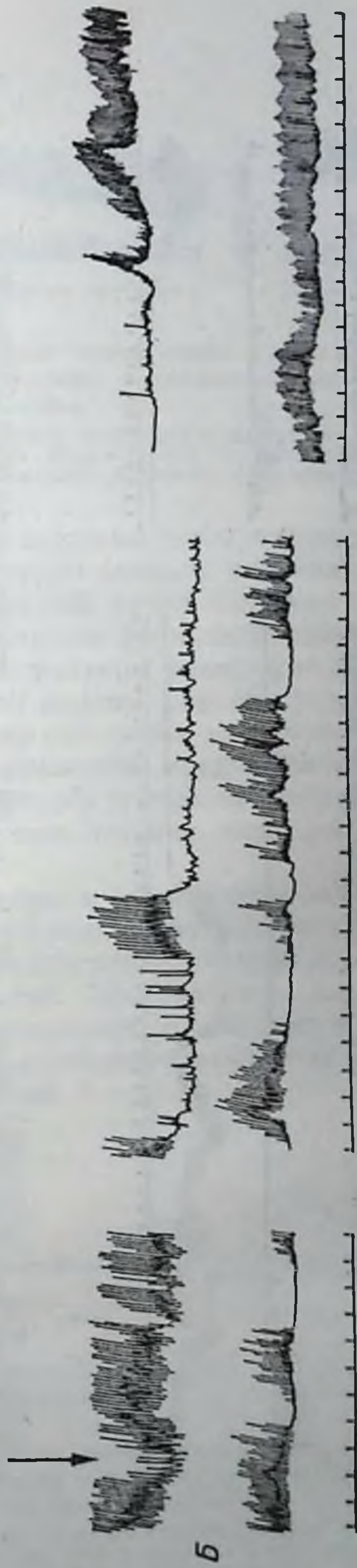
И наконец, в следующей серии опытов было установлено, что переливание крови от больных собак здоровым в количестве 2—5 мл/кг (т. е. в объемах, значительно меньших, чем использованные нами при попытке обнаружить токсические начала в постагональной крови больных собак) неизменно вызывало четкие вегетативные реакции в виде стойкого повышения артериального давления, резкого учащения дыхания и глубокого торможения двигательной активности тонкой кишки.

Совпадение результатов в разных вариантах опытов убедило нас, что появление клинически выраженной интоксикации в поздних стадиях патологического процесса связано с наличием циркулирующих в крови токсических факторов.

Пытаясь решить вопрос, с какой из фракций крови связаны эти токсические начала, Ю. М. Гальперин и Н. М. Баклыкова (1970) провели отдельное изучение токсических свойств крови,



A



B

Рис. 26. Реакция гладкой мускулатуры иннервированной и денервированной тонкой кишки в ответ на внутривенное вливание 5 мл/кг крови здоровой собаки (A) и собаки с экспериментальным каловым перитонитом (B).

Сверху вниз: сокращения тонкой кишки через фистулу по Тири-Херрин; сокращения мускулатуры денервированной кишечной петли по Тири-Велла. Отметка времени — 30 с. Стрелка — момент введения.

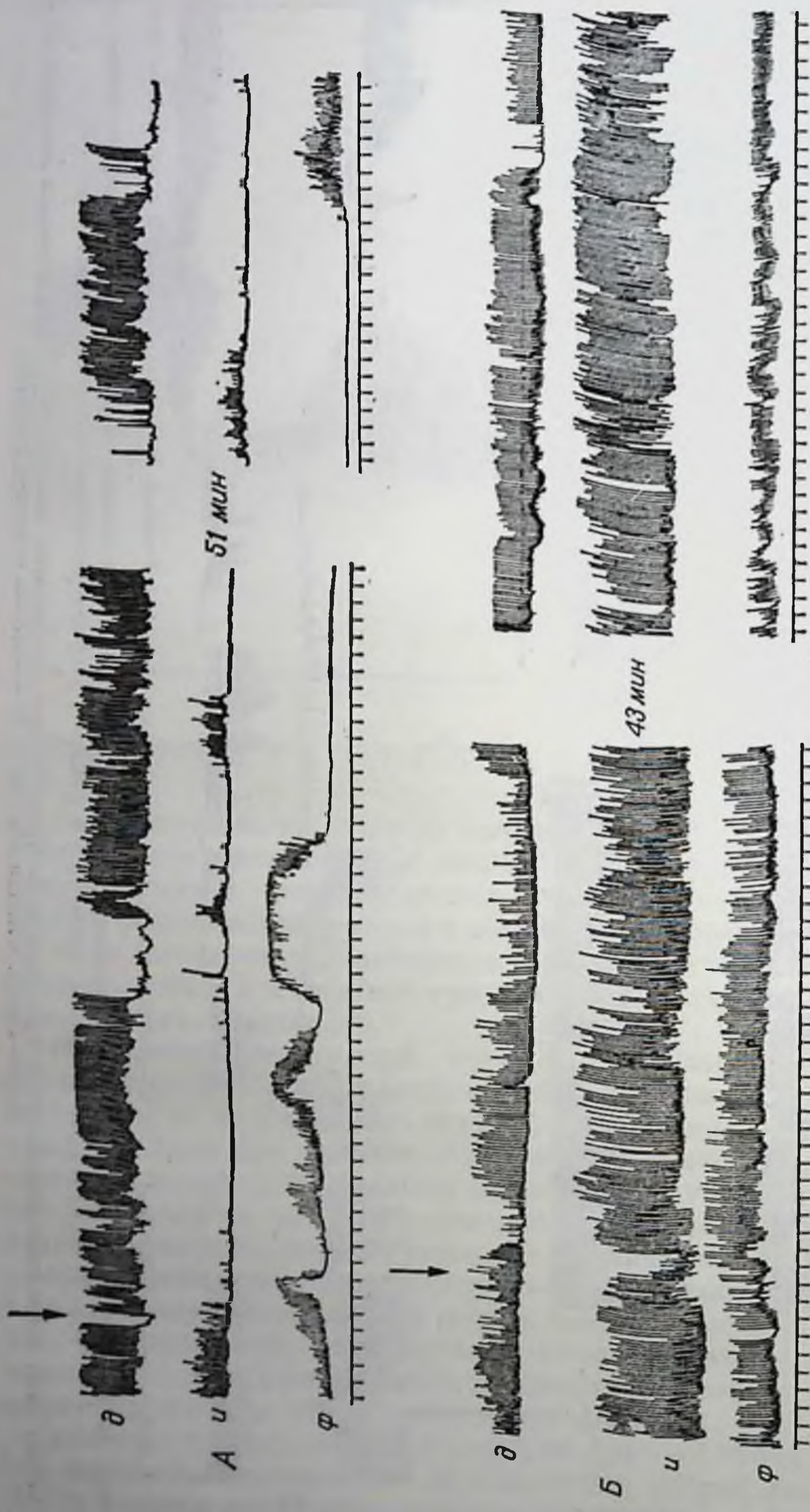


Рис. 27. Изменения сократительной активности мускулатуры тонкой кишки в ответ на внутривенное введение 2 мл/кг массы плазмы крови собаки с экспериментальным каловым перитонитом (А) и здоровой собаки (Б).
 Сверху вниз: сокращение денервированной (a), иннервированной (u) кишечных петель по Тирри — Велла; сокращения мускулатуры тонкой кишки (φ). Отметка времени — 30 с. Стрелки — моменты внутривенного введения плазмы.



Рис. 28. Реакция гладкой мускулатуры тонкой кишки в ответ на внутривенное введение сыворотки крови животного с экспериментальным каловым перитонитом.

Сверху вниз: запись сокращений кольцевой мускулатуры иннервированной (u), денервированной (d) кишечных петель по Тири — Велла. Отметка времени — 30 с. Стрелка — момент внутривенного вливания сыворотки.

плазмы и сыворотки. В серии изящных экспериментов с использованием тех же биотестов авторы вначале получили токсический эффект от инфузии цельной крови больного животного (рис. 26). Затем отделив плазму от форменных элементов, они обнаружили, что токсические факторы имеются только в плазме (рис. 27). Дефибринировав плазму, они обнаружили далее, что полученная таким образом сыворотка токсическое действие не оказывает (рис. 28). Оставалось одно предположение, а именно что токсические факторы сорбируются на фибрине при выпадении последнего. Это предположение оказалось справедливым.

Погрузив фибринные сгустки в физиологический раствор и встряхивая смесь в течение 30 мин в шютель-аппарате, авторы получили элюат, который действительно обладал выраженными токсическими свойствами (рис. 29). Так было доказано, что фибрин оказывает дезинтоксикационное действие и что механизм этого явления связан с сорбцией токсических веществ на поверхности выпадающих нитей.

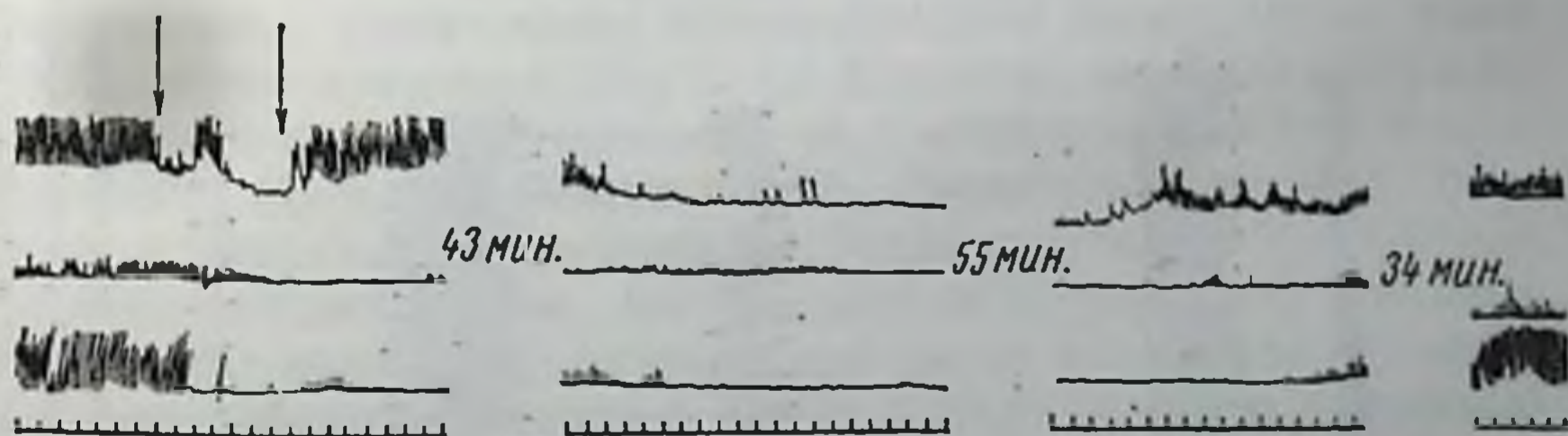


Рис. 29. Реакция гладкой мускулатуры тонкой кишки на внутривенное введение животному 2 мл/кг десорбента с фибрина крови собаки с экспериментальным каловым перитонитом.

Сверху вниз: сокращения кольцевой мускулатуры денервированной кишечной петли; сокращения гладкой мускулатуры тонкой кишки через фистулу; сокращения иннервированной кишечной петли по Тири — Велла. Отметка времени — 30 с. Стрелками обозначен момент внутривенного введения десорбента.

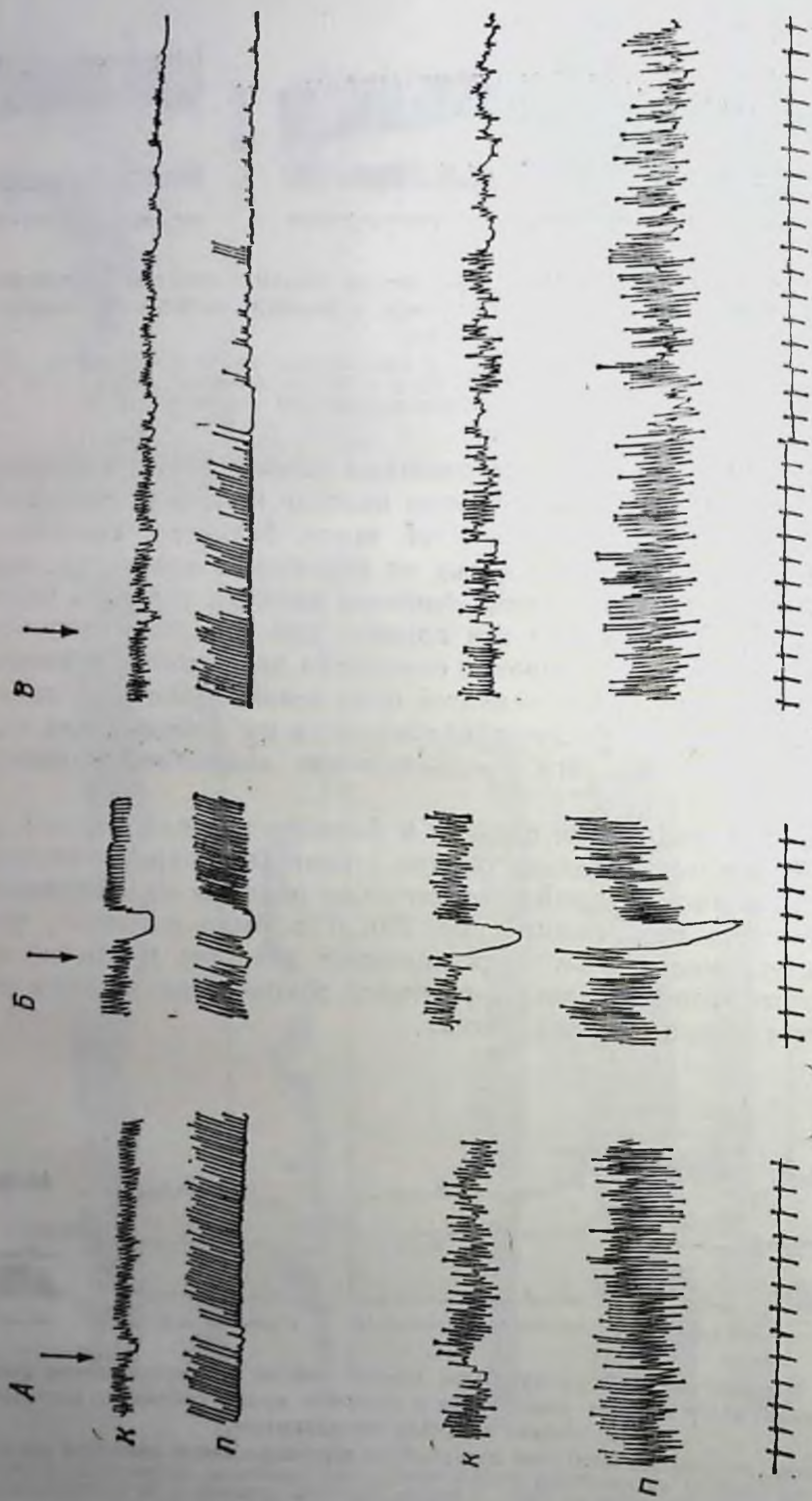


Рис. 30. Биотест на полностью изолированной кишечной петле. Реакция кольцевой и продольной мускулатуры петли в ответ на введение воспалительного эксудата (А), диализата (Б) и смыва с фибриновых наложений (В).
 Сверху вниз: регистрация в двух точках сокращений кольцевой (к) и продольной (п) мускулатуры. Отметка времени — 30 с.

Рассматривая с этих позиций образование фибриновых пленок в брюшной полости при перитоните, как, впрочем, и их образование в любом очаге воспаления, авторы предположили далее, что выпадение фибрина в этих случаях является естественным механизмом, используемым больным организмом в борьбе с интоксикацией. Это предположение также нашло экспериментальное подтверждение. Смыв с фибриновых наложений, взятых нами во время операции, оказался по данным биотестов значительно более токсичным, чем экссудат и диализат, оттекающий из брюшной полости во время диализа (рис. 30).

Приняв эту точку зрения, попытаемся ответить на вопрос, почему токсические факторы, обнаруживаемые в крови больного перитонитом, отсутствуют в постагональной крови.

Изъятие постагональной крови представляет значительно большие трудности, чем забор фибринолизной крови, из-за более выраженного внутрисосудистого свертывания. Постагональная кровь в отличие от фибринолизной самостоятельно не разворачивается: раз выпавший фибрин остается в сгустках.

Проводя аналогию с приведенными выше экспериментальными и клиническими исследованиями, естественно предположить, что выпадение нитей фибрина, так же как в очаге воспаления, сопровождается сорбцией на их поверхности токсинов, которые тем самым удаляются из крови, не вовлеченной в процесс свертывания. Этот механизм дезинтоксикации, по-видимому, не единственный.

В том, что этот факт наблюдается и в клинике, читатель может убедиться на примере больной с разлитым гнойным перитонитом (стр. 99). Из истории болезни видно, что кровь, содержащая по данным биотестов токсические начала за сутки до смерти, будучи изъята через 3 ч после смерти, токсического действия не оказывала ни на парамеции, ни на белых мышей.

Заключая эту главу, мы (в который раз в этой книге!) повторим, что, в силу уже хорошо известных читателю обстоятельств, лишенные возможности продолжить накопление материала по клиническому применению постагональной крови, столь блестяще начатое полвека назад С. С. Юдиным, мы были вынуждены ограничиться исследованием ее токсических свойств в эксперименте. Применяв общую схему, разработанную В. Н. Шаповым и дополнив ее проведением биохимических исследований и биологических тестов, мы не смогли обнаружить никаких токсических начал в постагональной крови даже в тех случаях, когда они обнаруживались в крови в ходе развития патологического процесса. Мы привели данные и соображения, которые могут способствовать объяснению на первый взгляд парадоксального факта. Теперь, как нам кажется, мы вправе сказать, что глубокое убеждение С. С. Юдина, базировавшееся вначале на врачебной интуиции, а позднее и на клиническом опыте, ныне получило и экспериментальное обоснование.

ТЕРМИНАНТА И РЕЛИКТОВЫЕ СВОЙСТВА КРОВИ



В биологическом плане переход сложного организма от жизни к смерти совершается через агональное состояние — своеобразный синдром, известный каждому врачу с древних времен.

В процессе умирания, когда нарушения корреляции неизменно распространяются в центральной нервной системе поэтапно (сверху вниз), начиная с коры головного мозга, происходит последовательная смена фаз, каждая из которых глубже, чем предыдущая. Когда в определенной стадии коррелятивные нарушения захватывают ствол мозга, внешние признаки этого процесса проявляются как агония. В конце концов возникает паралич дыхательного и сосудодвигательного центров, выражающийся в остановке сердца и дыхания.

С патофизиологической точки зрения последовательность фаз агонии не является обязательной: при скоропостижной смерти ряд фаз умирания может выпадать и переход организма от жизни к смерти осуществляется как бы мгновенно. В других случаях агония продолжается сутки и более.

Таким образом, агональное состояние может длиться от нескольких минут до нескольких (иногда многих) часов.

Принципиально агональное состояние однотипно для разных видов смерти, и это естественно, так как в основе его лежит дискоординация деятельности ствол мозга. Но как только кровообращение остановилось и организм лишается тех условий корреляции, которые осуществлялись до этого кровью, органы и ткани, лишённые кровоснабжения, умирают отдельно, разобщенно, в зависимости от степени устойчивости к кислородному голоданию.

Если время от остановки сердца и дыхания до наступления необратимых изменений тканевого обмена обозначить как терминанту, то можно сказать, что каждому органу или ткани присуща своя терминанта.

По данным литературы, терминанта коры головного мозга не превышает 3—5 мин. Терминанта продолговатого мозга составляет около 30 мин (В. А. Неговский, 1954), скелетной мускулатуры — около 6 ч (А. А. Седюкова, 1960), гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта — около 9 ч (П. М. Жариков, 1967) и т. д. Эти данные не являются абсолютными. Терминанта может существенно удлиниться при использовании антиоксидантов типа мексамина (Э. Е. Капляя, 1973), а также при изменении температуры и влажности окружающей среды.

Наличие терминанты обусловлено всем ходом эволюционного развития, при котором наиболее древние структуры организма оказываются наиболее приспособленными и устойчивыми к кислородному голоданию.

Особое место в этом плане занимает кровь. Неясно даже, вправе ли мы говорить о терминанте крови, поскольку, как это было многократно установлено, продолжительность жизнедеятельности ее форменных элементов вне организма сопоставима со сроками их естественного существования. Достаточно напомнить, что дыхательная функция эритроцитов на 30-й день хранения крови в условиях консервации практически не отличается от этого показателя в свежих эритроцитах, а ферментная активность лейкоцитов сохраняется вплоть до их гибели.

Чем объяснить такие особенности крови? Ответить на этот вопрос поможет понятие о реликтовых свойствах некоторых тканей или клеток организма.

По мере эволюционного развития живой материи древние системы регуляции уступали место более совершенным, причем степень усложнения неизменно прогрессировала. Таким же путем развивались органы и ткани в усложняющемся организме. Однако эти новые, усложненные системы организма не отвергали полностью менее совершенные, а приспособляли их к изменившимся условиям. Таким образом, в организме осталось, по-видимому, достаточно много структур, сохранивших реликтовые свойства. Одним из проявлений реликтовости является фагоцитоз. Продвижение фагоцитов к очагу агрессии совершается активно, и этот процесс ведет к ликвидации микрофлоры. Реликтовые свойства крови хорошо прослеживаются при наблюдении над ее жизнью в условиях консервации. Несмотря на то что кровь, изъятая из сосудистого русла, уже не служит организму, функциональная деятельность отдельных ее элементов, как уже было сказано, продолжает сохраняться до конца их существования.

Поведение стабилизированной крови вне организма подтверждает ее реликтовые свойства. В отличие от других тканей, обмен которых полностью зависит от кровоснабжения, продолжительность жизни которых вне кровообращения определяется лишь терминантой данной ткани, кровь, секвестрированная в

сосудистом русле, если она не вовлечена в процесс свертывания (или на поздних этапах не подвергается разложению в результате инфицирования из кишечника), так же как и находящаяся вне организма, продолжает свою жизнедеятельность, поскольку сама для себя обеспечивает необходимый ей минимальный уровень обмена. Актеры продолжают играть спектакль, хотя зрительный зал опустел. Это совершенно бессмысленное для погибшего организма временное сохранение функций крови и есть проявление ее реликтовых свойств с характерной для них ограниченной лабильностью и избыточной надежностью.

Но ведь именно наличие этих реликтовых свойств обязана своим существованием проблема переливания консервированной крови вообще и проблема переливания посмертной крови в частности.

Реликтовые свойства крови, обеспечившие относительную независимость ее существования, приобретают особое значение в условиях болезни. Только при патологических воздействиях на саму кровь (действие гемолитических ядов, поражение кроветворных органов экзо- или эндогенного происхождения) в ней возникают тяжелые изменения. Во всех остальных случаях, даже при смертельных заболеваниях, даже на высоте терминальных состояний, обусловленных интоксикацией любого происхождения и глубокими нарушениями гомеостаза, изменения в самой крови, как уже было показано, минимальны.

Это обусловлено тем, что изменения гомеостаза, губительные для всех высокодифференцированных тканей и в первую очередь для нервной ткани и паренхиматозных органов, для крови как системы реликтовой со значительно более широкой полосой условий, приемлемых для существования, оказываются еще вполне совместимыми с ее жизнедеятельностью. Именно благодаря этому основной состав плазмы крови, как и состояние ее форменных элементов, даже на высоте патологического процесса остаются неизменными. Обнаруживаемые же при этом биохимические сдвиги являются не чем иным, как отражением возникающих нарушений обмена в результате поражения органов, связь между которыми осуществляет кровь.

Так, высокое содержание остаточного азота, индикана, креатинина и т. д. при уремической коме есть просто следствие поражения почечной ткани, приводящее к тому, что кровь как транспортная среда, недостаточно очистившаяся в почке, продолжает нести с собой продукты обмена, обычно удаляемые почками. При этом сама кровь как система реликтовая нимало не страдает. Страдает высокодифференцированная нервная ткань — высшее достижение эволюции, и картина возникающей уремической комы есть лучшее тому свидетельство. Следствием поражения нервной ткани является дискоординация функций органов и систем, к тому же страдающих от избытка азотистых

шлаков, приносимых им кровью. Кровь же как реликтовая система и на высоте патологического процесса, и во время агонии, и в ближайшие часы после смерти сохраняет свою жизнедеятельность, поскольку, как уже было сказано выше, все необходимое для ее существования она несет в себе, а избыток азотистых шлаков ей существовать не мешает.

Скажем вслед за С. И. Спасокукоцким, что при уремии страдает не кровь — страдают ткани, и поэтому переливание крови больного уремией не таит в себе опасности.

Разумеется, сказанное относится не только к уремической крови. Гипергликемия при диабетической коме, уже упомянутые констелляции биохимических сдвигов, характерные для острых воспалительных процессов, сопровождающихся интоксикацией, или для сердечно-сосудистой недостаточности, — все это сдвиги, которые не являются губительными для крови, как ткани и органа, несущего определенные функции в организме.

Мы сказали: «как ткани и органы». Что это значит?

В далекие времена, когда развитие живой материи шло по пути эволюции одноклеточных организмов, они достигли очень высокой степени совершенства. Тот факт, что нынешние одноклеточные организмы, когда-то ошибочно названные простейшими (в действительности, это сложнейшие в пределах одной клетки), живут рядом с нами, свидетельствует, что они сдали эволюции экзамен на право существования.

Однако более перспективным путем усложнения живой материи оказался тот, который основывался на принципе многоклеточности, и именно этим иным путем одновременно с первым, пошло основное развитие живой материи. Но многоклеточность предполагала дифференциацию клеток и специализацию морфологических структур, жизнедеятельность которых связана с некоторой функциональной ассоциацией, которую мы называем организмом. Появилась необходимость в такой внутренней среде, которая была бы максимально подвижна, обладала свойством текучести, чтобы она могла, с одной стороны, функционально связать деятельность всех морфологических структур и, с другой стороны, обеспечить взаимодействие организма с внешней средой. Такой подвижной текучей структурой в сложном организме явилась кровь, которая, не принадлежа какому-либо одному органу или морфологически фиксированной ткани, именно своей динамичной вездесущностью, приданной сложному организму для осуществления гомеостаза, одновременно принадлежит всем. Именно наличие крови в организме обусловило возможность развития нервной системы, которая сама по себе осуществляет регуляцию функций организма на разных уровнях ее организации и одновременно использует кровь как средство информации путем системы медиаторов.

Таким образом, кровь, как и любая ткань, имеет единичную структуру, характеризующуюся как биохимической, так и морфологической константностью и в этом проявляется её свойство как ткани.

В процессе эволюции эти первоначальные свойства крови с широкой полосой саморегуляции, присущей реликтовым системам, были сохранены и использованы живой материей, которая, храня в памяти опыт одноклеточного развития, использовала его наиболее целесообразным образом.

Появились и развились форменные элементы крови со специализацией и многоплановостью функций. Циркулирующая среда с растворенным в ней кислородом в ходе эволюции сменилась красной кровью, в основу дыхательной функции которой лег гемоглобин. Появились нейтрофилы с широким набором ферментов, на которые была возложена ответственность за информацию о направленности протекающих в организме процессов; лимфоциты, иммунокомпетентность которых стала на страже защиты организма от посягательства факторов агрессии на сохранение белковых структур, — основы жизнедеятельности организма и т. д.

Иными словами, кровь превратилась в некую систему с различными и специализированными морфологическими структурами, объединенными общностью функций, которую мы называем функцией крови. В этом лежат свойства крови как органа. Но и по пути этого усложнения кровь сохранила и продолжает сохранять реликтовые свойства, ибо и после изъятия из кровеносного русла, даже ее форменные элементы, функционируют в течение всего срока жизни, отведенного им природой, и таким образом терминанта крови оказывается максимальной.

Это имеет глубокий биологический смысл, поскольку благодаря качествам, свойственным реликтовым системам, циркулирующая кровь как внутренняя среда организма обеспечивает возможность осуществления обмена веществ даже в пораженных органах и тканях.

Если бы кровь не обладала столь высокой резистентностью к экстремальным воздействиям, если бы она была так же ранима, как высокодифференцированные ткани, это имело бы самые катастрофические последствия, так как нарушения ее функций одновременно являлись бы нарушениями гомеостаза во всей внутренней среде, что немедленно и неизбежно приводило бы к роковому исходу.

Таким образом, совершенство биологических систем (в том числе высших млекопитающих и человека), достигнутое эволюцией, могло возникнуть лишь как сочетание высокодифференцированных и тонко управляемых систем с относительно примитивными, инертными и высоконадежными реликтивными системами, обеспечивающими поддержание гомеостаза.

ВТОРОЕ ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ



При первом подведении итогов мы сопоставили морфологические, серологические, биохимические и другие показатели донорской, фибринолизной и постагональной крови. Мы увидели и обратили внимание читателя на сходство и в то же время различие и особенности каждого из рассматриваемых видов крови.

Мы указали далее на то, что, какими бы индивидуальными особенностями не обладали донорская и посмертная кровь, в них больше сходства, чем различия.

Такие безусловные признаки воспалительного процесса, как положительная реакция на серореактивный протеин, дифениламинная реакция, повышение аминотрансферазной активности и т. д., оказываются присущими не только крови больных, находящихся на лечении, но и в ряде случаев и крови людей, которые и по субъективному ощущению, и по объективным показателям считаются здоровыми и кровь которых считается пригодной для трансфузий. Та же картина обнаруживается и при изучении фибринолизной крови, которая, хотя и приближается по составу к донорской, в ряде случаев несет в себе черты воспаления.

Анализ многочисленных биохимических исследований крови больных острыми хирургическими заболеваниями, как мы в этом убедились на собственном опыте, свидетельствует о том, что биохимические показатели, характерные для воспалительного процесса в острой фазе, нормализуются в периоды ремиссии или под действием противовоспалительного консервативного лечения, хотя заболевание остается.

Это в первую очередь относится к язвенной болезни, хроническому рецидивирующему панкреатиту, калькулезному холециститу и т. д. Примечательно, что после обострения хронического панкреатита, когда больные не только чувствуют себя излеченными, но и приступают к работе и ведут обычный образ жизни, амилитическая активность крови, каким бы

методом она не определялась, в течение длительного времени остается высокой (40—60 ед. при норме до 20 по Smith-Roy-Уголеву).

В монографии «Перитонит» мы показали, что даже небольшие эмоциональные стрессы, которые имеют место, например, при защите диссертации или сдаче экзаменов, сопровождаются столь значительным повышением лейкоцитарной реакции (до 15 000 — 19 000), что при иных обстоятельствах оно могло бы быть расценено как следствие острого воспалительного процесса. Казалось бы, разница состоит в том, что после защиты диссертации или сдачи экзаменов лейкоцитарная реакция приходит к норме в течение ближайших часов. Впрочем, то же самое мы наблюдаем у многих больных после разрешения острой болевой атаки, либо спонтанного, либо с помощью антиспастической терапии.

Мы привели эти примеры для того, чтобы иллюстрировать высказанное перед этим суждение, что сходство между донорской и посмертной кровью более существенно, чем различие. В самом деле, если биохимические, морфологические и иные сдвиги, которые принято считать характерными для различных заболеваний, могут встречаться у здорового человека и, напротив, отсутствовать у хронически больного в периоды ремиссии, их нельзя, по-видимому, считать существенными для самой крови.

В свете изложенного в эволюционно-биологическом аспекте деление крови на донорскую, фибринолизную и постагональную следует рассматривать как формальное, указывающее лишь на источник ее получения. В сущности же и донорская, и посмертная кровь — это одна и та же кровь, всегда биологически активная, только эта активность выражена по-разному в зависимости от состояния организма, от которого она взята. Установление отсутствия принципиальных отличий между донорской и посмертной кровью привело нас далее к суждению, что специфика постагональной крови при разных заболеваниях обусловлена не самим процессом умирания, не посмертными изменениями, а характером заболевания, приведшего к смерти. Этот вывод, полностью согласующийся с представлениями, которые были высказаны при обсуждении реликтовых свойств крови, привел нас далее к убеждению, что постагональная кровь не имеет принципиальных отличий от утильной крови.

В то же время данные, полученные при изучении токсичности крови в период болезни и после смерти, отчетливо выявили и различия, заключающиеся в потере постагональной кровью токсических начал, которые обуславливали клинические проявления интоксикации при разлитом гнойном перитоните.

Мы уже говорили о том, что механизмы очищения постагональной крови от токсинов практически не изучены и полученные данные о значении в этом процессе сорбции токсинов на

выпадающих нитях фибрина должны расцениваться лишь как первый шаг на пути исследований, которые, по-видимому, следует осуществить безотлагательно.

Пока же, до полного объяснения механизмов дезинтоксикации, можно принять, что постагональная кровь как трансфузионная среда имеет некоторые преимущества перед утильной в случаях, когда заболевание сопровождается клинически выраженной интоксикацией.

В остальном же различий между ранее использовавшейся в клинике утильной и постагональной кровью нет, так как избыточное содержание ряда ингредиентов, таких, как остаточный азот, сахар, индикан и т. д., не меняют жизненных качеств крови как органа. Проявлению же токсического действия избыточного содержания этих веществ в организме реципиента препятствует падение их концентрации вследствие разведения при трансфузии и быстрое выведение их при сохранности функций основных систем организма (эксcretорных при введении крови от больных уремией, гипертонической болезнью, эклампсией, эндокринных при трансфузии крови от диабетиков и т. д.).

В свете изложенных нами данных представления о вредных свойствах посмертной крови, навеянные литературными образами и подкрепленные рутинным клиническим мышлением, должны быть пересмотрены.

Мы надеемся, что читатель не будет на нас в претензии, если мы позволим себе некоторое литературное отступление.

В маленькой трагедии А. С. Пушкина «Моцарт и Сальери» последний предстает в образе отравителя великого композитора. Для обобщения литературного образа А. С. Пушкин выбрал личность Сальери, по-видимому, не предполагая, что это будет воспринято как непреложный факт, а не только версия, удобная художнику для раскрытия его творческого замысла. Между тем ни А. С. Пушкин, ни последующие исследователи и историки не располагали фактами, подтверждающими эту версию.

В пьесе «Борис Годунов» царь Борис предстает перед нами как убийца царевича Дмитрия. Между тем это только версия писателя, навеянная молвой и сомнительно достоверная, как это показывают новейшие исследования. Но если это и будет точно опровергнуто, в глазах многих Борис навсегда останется убийцей.

Что касается рутинности клинического мышления, то в качестве примера приведем следующий факт из истории переливания посмертной крови.

В 1953 г., т. е. к тому времени, когда в течение уже 23 лет Институт имени Н. В. Склифосовского успешно пользовался переливанием посмертной крови в лечебных целях (только с 1943 по 1952 г. было произведено 15 769 трансфузий), в научную

часть института от заведующего одной из лабораторий некоего Беспалова поступило пространное заявление, которое стало предметом обсуждения на февральском заседании Ученого совета. Это заявление, которое было оглашено автором в виде доклада, содержало принципиальные возражения против использования посмертной крови. Эти возражения касались как существа вопроса, так и морально-этического аспекта. Выдержки из этого своеобразного документа тех лет приводим дословно.

«Мы вводили далеко не живую кровь — вводили продукты разложения этой крови. И не важно, как будем называть это разложение: гниением, как называет русский народ, декарбоксилированием, как называют химики, или изменением заряда, как говорят физико-химики, — все равно мы имеем продукты глубокого распада белков ...

Нам известно, что коагуляция белков крови, затем декоагуляция связаны с изменением водородных ионов, которое получается за счет декарбоксилирования аминокислот, в результате чего мы имеем трупный яд — кадаверин и путресцин. Известно, что изолированные кадаверин и путресцин не являются сильными ядами, но присутствие их в белковом комплексе дает страшный яд, который мы называем трупным».

И далее: «Введение белков внутривенно — это очень серьезная проблема, потому что преципитирующие вещества выделяются не сразу, а срок для выделения продуктов преципитирующих веществ может быть отодвинут на долгий срок. Кто знает преципитирующие вещества трупной крови и кто занимается этим вопросом? Никто. Таким образом, вводится абсолютно неизвестное вещество, при этом, вводя, не следят, как оно действует на человеческий организм».

И наконец: «Только нигилисты и космополиты могут пренебрежительно относиться к трупам, могут превращать их в сырье ...»

Автора не останавливало ни то, что в институте уже господствовало положительное отношение к трансфузиям посмертной крови, сложившееся на основе клинического эффекта, который наблюдал многократно каждый врач любого отделения, ни мнение коллективов врачей Остроумовской, Тимирязевской, Филатовской и других больниц Москвы, с успехом использовавших избыток посмертной крови, полученной в институте. Он игнорировал даже результаты многочисленных работ по изучению трупной крови, проведенных как в самом институте, так и за его пределами (М. С. Арутюнян и Б. М. Шведский, 1934; С. Д. Балаховский и Ф. Г. Гинзбург, 1934; Г. Г. Караванов, 1935; И. В. Тихомирова, В. Н. Шамов, 1936; С. И. Спасокукоцкий, 1936, и др.).

Как это бывает в таких случаях, эмоция не оставила места рассудку. Подобные ситуации хорошо понимал и предвидел С. С. Юдин, который, следуя правилу Чарльза Дарвина, пред-

почитал «медленное просвещение умов способу идти напролом». Именно поэтому реализация идеи переливания постагональной крови не получила столь полного развития, как переливание крови скоропостижно скончавшихся.

Оставляя в стороне уровень эрудиции автора вышеупомянутого заявления, постараемся проникнуть в суть представления о «трупных ядах», которые волновали не одного Беспалова. И кадаверин и путрисцин, которым Беспалов прикрепил этикетку «трупный яд», являются продуктами естественного, физиологического процесса декарбоксилирования аминокислот в живом организме. Образующиеся в процессе межклеточного обмена амины обезвреживаются под влиянием диаминоксидаз. В условиях глубокого токсикоза клиническое выражение последнего, в числе прочих факторов, связано с действием не успевающих обезвредиться аминов. Как это было видно на клиническом эффекте переливания постагональной крови, когда оно имело место, вредное действие этих аминов не проявлялось, и теперь уже понятно почему.

Дело заключается в том, что диаминоксидазы не успевают обезвреживать токсические продукты, выбрасываемые в кровь при остром заболевании, развивающемся в темпе катастрофы. Поскольку обезвреживание токсических продуктов, появляющихся в результате декарбоксилирования аминокислот, происходит в печени, выключение последней с наступлением смерти не останавливает этого процесса. Здесь вступает в действие иной механизм, и функцию дезинтоксикации теперь уже принимает на себя фибрин.

Таким образом, если отбросить эмоциональную сторону вопроса и стать на другие этические позиции, скажем, сформулированные Хьюлетом Джонсоном, станет очевидно, что при оценке постагональной крови, изъятый в первые часы после смерти, опасения, возникающие по ассоциации с «трупными ядами», безосновательны.

Более того! Опыт, полученный при переливании утильной крови С. И. Спасокукоцким и его последователями, так же как и исследовательские работы, уже цитированные нами в первой главе, свидетельствуют об известных преимуществах трансфузии такой крови по сравнению с донорской. Этот вопрос чрезвычайно важен и требует специального изучения.

Некоторые предположения мы позволим себе высказать. Состояние крови отражает не только состояния больного, но и одновременно уровень защиты организма. Она обогащена иммунными телами, как специфическими, так и неспецифическими, имеет высокую по сравнению с нормой активность обезвреживания микробных тел и связывания токсинов. Именно этим свойствам крови мы обязаны излечением больных при перитоните. Этими же ее свойствами объясняется наличие иммунитета при повторном поражении брюшины, что мы наблюдали не

только в клинике, но и в специально проведенных экспериментах.

Речь идет о серии опытов, проведенных Н. М. Баклыковой на двух группах собак, которым с целью воспроизведения перитонита в брюшную полость вводили каловую взвесь в заведомо смертельной дозе (1 мл 30% каловой взвеси на 1 кг массы животного). Каждая пара собак получила взвесь из одного шприца, что исключало возможность различий в интенсивности заражения. При этом одной из них предварительно внутривенно вводили сыворотку животного, уже однажды перенесшего перитонит и обескровленного на 20—25-й день после выздоровления. Таких пар животных в серии было одиннадцать. В результате все 11 контрольных животных погибли, а все одиннадцать, профилактически получившие иммунную сыворотку, выздоровели.

Эти опыты показали, что, как при перитоните, так и при некоторых других острых патологических состояниях, например при ожоге кожи, в крови реконвалесцентов появляются факторы иммунной защиты. Эти данные позволяют считать, что высокая эффективность так называемой утильной крови связана с приобретенными в борьбе с болезнью факторами защиты, содержащимися в крови больного человека.

По соображениям, приведенным выше, только что сказанное об утильной крови в еще большей степени относится и к постагональной крови.

В заключении второго подведения итогов мы должны выполнить обещание, данное читателю в начале второй главы и сопоставить результаты собственных исследований состава и свойств утильной и постагональной крови с данными литературы о клиническом их применении.

Для этого нам придется напомнить читателю, что в литературе имеется более 20 сообщений об успешном применении утильной крови. Общее число произведенных переливаний по самым скромным подсчетам превышает 300, причем самым осторожным из сделанных выводов был вывод о том, что утильная кровь по своему лечебному действию не уступает донорской.

Наряду с этими осторожными заключениями имеются утверждения, что утильная кровь имеет и известные преимущества. Так, кровь больных уреемией обладает более выраженным гемостатическим действием, чем донорская кровь, кровь гипертоников активнее устраняет гемодинамические нарушения и т. д.

Рассматривая данные литературы о применении утильной крови в целом, мы видим, что ни один из врачей, применявший утильную кровь, не отозвался о ней отрицательно, а, напротив, каждый приводил данные, служившие прямыми аргументами в пользу ее применения.

И вот теперь, сопоставляя эту клиническую оценку с результатами изучения многочисленных анализов такой крови, произведенных в процессе лечения как врачами, не помышлявшими об использовании ее для трансфузионных целей, так и исследователями, специально занимавшимися этим вопросом, в том числе и нами, мы снова приходим к выводу, который уже сформулировали однажды: сдвиги, обнаруживаемые в так называемой утильной крови, не существенны с позиций оценки ее как трансфузионной среды.

Этот вывод требует оговорки. Все сказанное бесспорно относится лишь к трем видам утильной крови: крови больных гипертонической болезнью, больных в состоянии уремии и эклампсии, поскольку остальные не были изучены. Очевидно, что для того чтобы решить вопрос о возможности применения крови при других заболеваниях, они должны быть подвергнуты тщательному изучению, ибо в крови больного могут содержаться токсические начала (как это показали наши исследования крови больных перитонитом).

Так обстоят дела с оценкой утильной крови. Оценка же постагональной крови представляет значительно большие трудности, поскольку история не оставила нам ни одной научной публикации, в которой характеризовалось бы лечебное действие именно постагональной крови.

Несмотря на то что постагональную кровь в Институте имени Н. В. Склифосовского переливали на протяжении 3 лет неоднократно и получали хороший лечебный эффект (напомним читателю, что первое переливание посмертной крови было произведено от больного, умершего после длительной агонии), материал этот отдельно никем не обработан и потерялся в общих данных о результатах переливания посмертной крови. И хотя в рубрику «трупная кровь» в те годы была отнесена наряду с фибринолизной и постагональная кровь, в последующем, когда под посмертной кровью стали понимать только фибринолизную, статистика первых переливаний постагональной крови оказалась забытой. Поэтому вывод о несущественности сдвигов в постагональной крови с позиций трансфизиологии не может опереться на собственную статистику. Несомненно лишь то, что убеждение С. С. Юдина и его сподвижников о полезности переливания постагональной крови основывалось на их собственных клинических наблюдениях.

Что можно к этому прибавить сегодня?

Логика исследований, приведенных в этой книге, привела нас к выводу об отсутствии принципиальных отличий в морфологическом и биохимическом составе утильной и постагональной крови и в преимуществе последней в связи с исчезновением в ней токсических начал. Однако прямых доказательств, аналогичных тем, которые были приведены в пользу утильной крови, в нашем распоряжении, казалось бы, и быть не могло, так

как на пути к этому стоит все та же вышеупомянутая инструкция, позволяющая использовать фибринолизную кровь и запрещающая переливать постагональную.

В действительности оказалось иное.

Для того чтобы стало ясно, каким образом, не преступая Закона, мы все же получили сведения по этому вопросу, нам придется вернуться к истории.

В 1933 г. А. А. Бочаровым, М. Г. Скундиной и А. В. Русаковым было открыто явление фибринолиза в крови скоропостижно скончавшихся. Тем самым была разрешена трудная в то время задача длительной консервации. Развернувшаяся (вновь ставшая жидкой после свертывания) кровь при хранении ее в холодильнике могла быть использована для трансфузии в поздние сроки после изъятия.

Таким образом появился естественный способ отбора — кровь брали без стабилизатора и неразвернувшуюся кровь браковали. Именно поэтому после 1933 г. постагональную кровь, которая, как известно, свойством фибринолиза не обладает, не использовали. С этого времени кровь делили на фибринолизную и нефибринолизную, подразумевая при этом, что кровь фибринолизная — это кровь скоропостижно скончавшихся.

Когда в 1962 г. оформлялась уже приведенная нами выше инструкция о заготовке посмертных органов, тканей и крови, понятие «кровь скоропостижно скончавшегося» и предложенный нами термин «фибринолизная» оказались настолько идентичными, что составители инструкции, рекомендуя брать кровь скоропостижно скончавшихся, не посчитали нужным обязательно исследовать ее на фибринолиз. И так как проблемы стабилизации крови к этому времени давно были решены, инструкция обязывала добавлять в кровь противосвертывающие вещества (по рецептам ЦОЛИПК).

Так случилось, что через 30 лет после открытия явления фибринолиза — этого единственного объективного критерия скоропостижности смерти — все вернулось «на круги своя»: этот критерий был упущен, в результате чего отбор крови стал производиться по признаку «скоропостижной смерти», несмотря на всю неопределенность этого понятия.

Если бы не это счастливое для проблемы упущение, все дальнейшее в этой главе не было бы написано, поскольку возможность получения прямых доказательств целесообразности переливания постагональной крови была бы категорически исключена. Но, как говорил С. С. Юдин, «судьбе было угодно обратное!».

На протяжении ряда лет мы получали из лаборатории посмертной крови при Московской городской станции переливания крови посмертную кровь для трансфузий, заготовленную согласно требованиям вышеупомянутой инструкции. Занимаясь

исследованием фибринолитической активности крови скоропостижно скончавшихся, мы обратились к директору Станции с просьбой брать в отдельную ампулу часть крови при изъятии, до добавления к ней стабилизатора. Эта просьба была удовлетворена.

Из 240 проб, проведенных нами в различные годы, в 47 кровь, собранная без стабилизатора, свернувшись, более не развернулась. Таким образом мы получили возможность сопоставить лечебный эффект трансфузии посмертной крови с ее фибринолитической активностью. Результаты оказались неожиданными даже для нас, поскольку мы не предполагали, что число неразвернувшихся проб достигнет 20%.

Сопоставление этой пробы и анамнеза смерти с данными специального исследования показало, что во всех 47 случаях характер смерти не выявлен (наличие агонии, длительность ее или скоропостижность смерти) и основным диагнозом в 38 случаях был атеросклероз, в 3 — злокачественные новообразования легких и пищевода, в 2 — пиелонефрит и по одному случаю — туберкулез легких, миокардит, эпилепсия, сахарный диабет. Восемнадцать раз смерть больных зафиксирована в машине скорой помощи или дома в присутствии врача скорой помощи, что уже само по себе исключает ее скоропостижность.

После судебно-медицинской экспертизы кровь, изъятая от умерших от злокачественного новообразования, диабета, эпилепсии, пиелонефрита, миокардита, была признана негодной для трансфузий (9), из оставшихся 38 образцов крови забракованными оказались 4: в одном случае был отмечен рост вульгарной флоры, дважды был выявлен ранний гемолиз, в одном случае была выявлена гипербилирубинемия.

Остальная кровь, изъятая из 34 трупов (причиной смерти были сердечно-сосудистые нарушения), квалифицирована как пригодная для трансфузий и реализована для этих целей без каких-либо осложнений. Поскольку лаборатория посмертной крови при Московской городской станции переливания крови изымала из одного умершего в среднем 1,5 л крови, то общее число полученной таким образом трансфузионной среды составляло 51 л. Если далее принять, что 1 л крови расходуется на четыре трансфузии, то число переливаний достигло 204.

Необходимо принять во внимание, что нашей основной целью было не выяснение числа проб неразвернувшейся крови, а изучение фибринолитической активности, и поэтому пробы на фибринолиз были выборочными, производились примерно в каждом пятом случае. Если бы проба проводилась в каждом случае, то число переливаний постагональной крови было бы значительно большим.

В качестве иллюстрации приведем число исследований на фибринолиз в каком-либо одном месяце, например в феврале 1966 г., поскольку в этом месяце число проб было наибольшим.

Сведения о донорах с неразвернувшейся посмертной кровью за февраль 1966 г.

Регистрационный номер	Дата изъятия крови	Смерть наступила		Диагноз судебно-медицинского эксперта	Количество изъятной крови (мл)	Оценка и использование крови
		до прибытия скорой помощи	в присутствии врача скорой помощи			
36	2/X	+		Ревматический порок сердца	1250	Пригодна и перелита
41	3/X	+		То же	2500	То же
42	4/X	+		» »	1250	» »
43	5/X		+	» »	1500	Забракована по гемолизу
50	8/X	+		Ревматический порок сердца, гипертоническая болезнь	1000	Пригодна и перелита
60	16/X		+	Гипертоническая болезнь, коронарокардиосклероз	1500	То же
69	22/X		+	То же	1250	» »
Всего 7	—	4	3	—	10 250	—

Со 2 по 27 февраля лабораторией посмертной крови была изъята кровь у 40 умерших. Проба на фибринолиз была взята в 15 случаях, причем оказалось, что в 7 образцах кровь не развернулась. Согласно заключению судебно-медицинской экспертизы, все 7 человек скончались от заболеваний сердечно-сосудистой системы: у 2 был диагностирован ревматический порок сердца (табл. 66—№ 36 и 50), у остальных пяти — гипертоническая болезнь в сочетании с атеросклерозом (№ 41, 42, 43, 50, 60 и 69). Отметим, что в 3 случаях (№ 60, 43 и 69) смерть наступила в присутствии врача скорой помощи, что является косвенным доказательством наличия у больного агонии. Эти данные приведены в табл. 66. Из этой же таблицы следует, что кровь забракована лишь у одного донора по гемолизу. В остальных 6 случаях она признана пригодной для трансфузии, направлена в экспедицию и разослана в различные лечебные учреждения Москвы. Посмертная кровь в основном рассылалась в 4 лечебных учреждения (в больницу имени С. П. Боткина, в 1-ю градскую, в больницу № 67 и 53).

Таблица 67

Сведения о реципиентах, получивших постагональную кровь

Больной и № истории болезни	Возраст	Дата переливания	Диагноз	Показания к переливанию крови	Паспорт трансфузионной среды	Количество перелитой крови (мл)
К., № 328	69	16/II	Миеломная болезнь	Анемия хроническая	36/2	200
Б., № 599	36	16/II	Почечнокаменная болезнь	Оперативное вмешательство	36/3	250
С., № 970	59	16/II	Язвенная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение	Анемия острая	36/4	250
В., № 1000	70	20/II	Язвенная болезнь, желудочное кровотечение	Кровотечение	41/4	100
В., № 362	75	20/II	Аденома предстательной железы	Оперативное вмешательство	42/1 42/2 42/3	750
С., № 1165	43	22/II	Кишечная непроходимость	Оперативное вмешательство	50/1	250
Ш., № 932	43	24/II	Перитонит	Интоксикация	50/2	250
Л., № 1020	58	27/II	Гипернефрома	Нефрактомия	50/3 50/4 50/5	750

Примечание. Ни в одном случае посттрансфузионных реакций и осложнений не было.

Из общего количества крови 9750 мл в наш стационар поступило 3000 мл, 2800 мл которой было перелито больным без посттрансфузионных реакций и осложнений с положительным лечебным эффектом. Данные о реципиентах представлены в табл. 67.

Как видно из таблицы, показания к гемотрансфузии были самыми различными: хроническая и острая анемия, оперативные вмешательства, перитонит и др.

Поскольку из указанных выше лечебных учреждений в экспедицию Московской городской станции переливания крови сведений об осложнениях не поступало, надо помнить, что и остальные 6750 мл постагональной крови были с успехом использованы в качестве трансфузионной среды.

Если, таким образом, принять заведомо заниженное количество получаемой постагональной крови за 10 л в месяц, то в год лаборатория посмертной крови поставляла в лечебные учреждения Москвы 120 л крови, а число трансфузий приближалось к 500 л. Если учесть, что Московская лаборатория по-

смертной крови поставляла кровь в течение 7 лет, то объем постагональной крови увеличится до 840 л, а число трансфузий возрастет до 3500. Но ведь это только в Москве, а у нас нет никаких оснований полагать, что в других городах, где лаборатории посмертной крови пользуются тем же методом изъятия и контроля, были получены другие результаты.

Суммируя изложенное, прежде всего отметим, что при существующих способах отбора доноров по принципу скоростной смерти в значительной части случаев, по крайней мере в 20%, мы в действительности, как и подозревали, имели дело с постагональной кровью. Об этом вполне определенно свидетельствует отсутствие фибринолиза. И так как принцип отбора в случаях, когда мы забирали кровь для анализа, и в случаях, когда этот контроль не был поставлен, оставался одинаковым, есть все основания считать, что постагональная кровь составляет значительную часть всей посмертной крови независимо от того, где она получена — в Москве, Ленинграде, Горьком или в любом другом из 12 городов, где были организованы лаборатории посмертной крови.

Таким образом, как и у самых истоков проблемы, так и ныне успешно производится переливание постагональной крови. Как и в те времена, оно осуществляется под «маской» переливания крови скоростно скончавшихся, поэтому результаты этих трансфузий по-прежнему не имеют собственной статистики, которая могла бы сыграть роль решающего аргумента.

Мы отдаем себе отчет в том, что накопленный материал ограничен как по числу трансфузии, так и по разнообразию заболеваний, приведших к смерти доноров постагональной крови, и поэтому не можем утверждать, что имеем все доказательства в пользу широкого использования постагональной крови.

И все же!

Сопоставление данных, полученных при изучении состава посмертной крови, наличия в ней токсических начал, результатов экспериментальных исследований трансфузий постагональной крови и, наконец, только что приведенных клинических данных, дает все основания настаивать на необходимости широкого и тщательного изучения этой проблемы.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМЫ



Все, что было написано в этой книге до сих пор, представляло собой изложение фактического материала, полученного нами или ранее работавшими в этой области, оценку этих данных и попытку осмыслить положения, вытекающие из сопоставления клинического материала и результатов лабораторных и экспериментальных исследований.

Все же, что составляет содержание настоящей главы, — это попытка осмыслить вышеизложенное и сделать выводы. Излагаемый здесь материал достаточно дискуссионен. Некоторые положения могут показаться спорными и вызвать возражения. Всякого рода дискуссия будет воспринята нами с огромным удовлетворением, поскольку она привлечет внимание к проблеме переливания посмертной крови и в конечном счете приведет к расширению ресурсов крови, в которых так нуждается современная трансфузиология.

Исходным пунктом всех наших рассуждений является вывод, что в ходе агонии независимо от ее длительности кровь не претерпевает изменений, компрометирующих ее как трансфузионную среду. Этот вывод базируется не только на сравнении состава постагональной крови с донорской фибринолизной и утильной и результатах ее переливания в эксперименте, но и на лечебном эффекте ее клинического применения.

Теперь мы уже вправе сказать, что последнее утверждение основано как на данных, полученных в клиническом учреждении, руководимым С. С. Юдиным, на заре развития проблемы, когда посмертную кровь еще не делили на фибринолизную и постагональную, так и на результатах проведенного нами анализа переливания крови «скоропостижно скончавшихся», которая в действительности оказалась постагональной. Это бесспорно вытекало из результатов пробы на фибринолиз, которая, как уже было сказано, является единственным объективным кри-

терием скоропостижности смерти. Последнее иллюстрируется данными, приведенными в предыдущей главе, из которых видно, что кровь не „развертывалась“ именно в тех случаях, когда скоропостижная смерть регистрировалась у больных, страдающих хроническими заболеваниями (главным образом сердечно-сосудистыми) и погибших после более или менее длительно протекавшего приступа в присутствии врачей скорой помощи, в машине или до их приезда к больному по вызову на основе свидетельства родственников, для которых гибель близкого человека в ближайшие часы после начала приступа всегда скоропостижна.

Итак, если принять, что нефибринолизная кровь и есть постагональная, то далее следует, что постагональная кровь переливается постоянно без осложнений с неизменным лечебным эффектом.

В этих случаях установившийся стереотип целесообразности изъятия крови только у скоропостижно скончавшихся не имеет под собой никакой реальной основы и вообще лишается какого-бы то ни было смысла. Если принять эту точку зрения, все становится на свои места. В этом случае во главу угла не ставится вопрос, наступит или не наступит фибринолиз (в условиях взятия крови в консервант это теряет практическое значение) и даже вопрос, была или не была агония перед смертью (это, как выяснилось, также не влияет на лечебный эффект трансфузии).

Основным становится истинно основной вопрос: позволяет ли заболевание, приведшее больного к смерти, использовать его кровь в трансфузионных целях.

Позже, когда мы будем рассматривать организационные задачи, мы еще вернемся к этому вопросу. Здесь же отметим, что при такой постановке вопроса все причины, в том числе субъективные, ведущие к выбраковыванию крови на основе отсутствия доказательств скоропостижности смерти, будут устранены, что открывает большие возможности в плане расширения ресурсов крови.

О том, что фактор субъективности в оценке пригодности крови сегодня играет не последнюю роль, свидетельствует следующее.

Согласно штатному расписанию, дежурный врач получает ставку независимо от количества получаемой крови. Это давало возможность шире браковать кровь в зависимости от толкования инструкции. Если бы оплата производилась из расчета числа отобранных для изъятия доноров, общее количество заготовленной крови было бы значительно больше. Такое увеличение объема изъятной крови наблюдалось в работе лаборатории Института имени Склифосовского после того, как за каждое изъятие крови врач и сестра стали получать дополнительное вознаграждение (согласно приказу). Эта закономерность прослеживается и на протяжении 8-летней деятельности Москов-

ской городской лаборатории по изъятию посмертной крови и тканей.

Если оценить количество изъятых крови и число бракуемых доноров в зависимости от того, кто дежурил, то оказывается, что у одних врачей бракование доноров было более широким, чем у других. Длительность наблюдения исключает случайный фактор, который неизбежен при кратковременном изучении этого вопроса.

Если ограничения, связанные с обязательством изымать кровь только у скоропостижно скончавшихся, будут устранены, то упомянутые субъективные факторы перестанут влиять на количество забракованных доноров из числа доставляемых скорой помощью. Но это еще не главное.

Снятие ограничений, накладываемых инструкцией, уже сегодня приведет к тому, что станет возможным изымать кровь у умерших, находящихся в стационаре, как у доставленных экстренно скорой помощью (уличная травма, инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг и т. д.) и скончавшихся при явлениях агонии, так и у умерших, находившихся длительно в стационаре. Мы не останавливаемся на перечне заболеваний, при котором изъятие крови показано, так как займемся этим специально при обсуждении вопроса об отборе доноров, и подчеркнем главное, что волнует нас сейчас. Такая постановка дела уже сегодня кардинально изменила бы существующее положение в сторону увеличения ресурсов посмертной крови. Совершенно отпал бы вопрос о нерентабельности ее использования.

Как же обстоит дело сегодня?

Согласно приложению № 1 к приказу министра здравоохранения от 2/1 1962 г., должны были быть организованы отделения заготовки органов и тканей в ряде городов: Москве, Ленинграде, Волгограде, Куйбышеве, Перми, Киеве, Львове, Днепропетровске, Донецке, Одессе, Минске и Риге.

Как это выяснилось из переписки с лечебными учреждениями, из 12 городов, которым предписывалось организовать лаборатории, в большинстве они по тем или иным причинам не были организованы. В тех же городах, где такие лаборатории появились, например в Москве, Ленинграде, Минске и Днепропетровске, возник ряд трудностей, из-за которых часть лабораторий была закрыта.

В то же время лаборатории по заготовке посмертной крови были организованы там, где это не было предусмотрено приказом, например в Горьком и Кемерове.

Анализ деятельности этих лабораторий за ближайшие годы после их образования выявил их нерентабельность, послужившую причиной закрытия большинства из них. В самом деле, о какой рентабельности может идти речь, если, скажем, в лаборатории по заготовке посмертной крови в Днепропетровске производят забор крови в среднем всего от 100 умерших в год, из ко-

торых лишь 45 доставляются в первые 6 ч после смерти, и 14,6% крови бракуется из-за повышенного процента содержания билирубина.

В лаборатории посмертной крови в Минске, которая, кстати, является единственной в БССР, ежегодно для забора крови используется 360—400 умерших. Однако по вышеупомянутым причинам в экспедицию для целей трансфузии передается лишь 250—300 л крови. В Донецке ежегодно изымается кровь от 35 умерших, причем в первые 6 ч — от 15—20. Ежегодно эта станция сдает для переработки всего 25—30 л крови. Примечательно, что кровь в этой лаборатории бракуется преимущественно не по данным секции (1—5%), а по лабораторным показателям (10—20%).

Уже сопоставление данных, которыми оперируют указанные выше лаборатории, говорит о том, что в силу ограничений, накладываемых инструкцией, количество изымаемой посмертной крови весьма скудно, а процент бракования по лабораторным тестам весьма велик.

Даже в таком огромном городе, каким является Москва, лаборатория посмертной крови при Городской станции переливания крови использовала для изъятия крови в 1965 г. 121 умершего, в 1966 г. — 513, в 1967 г. — 511, в 1968 г. — 502, в 1970 г. — 443. При этом кровь браковалась у четвертой части доноров (данные 1970 г.).

Нерентабельность этой лаборатории привела руководство Городской станции переливания крови к необходимости ликвидации лаборатории, и когда мы обратились к директору станции Н. И. Заозерской за объяснениями, последовал ответ, что прежде надо пересмотреть инструкцию, а затем уже ставить вопрос о продолжении существования лаборатории.

Именно в этом лежит причина того, что ряд лабораторий посмертной крови, образованных согласно вышеупомянутому приказу министра здравоохранения СССР от 2/1 1962 г., так и не сумели справиться с порученной им задачей и отказались от заготовки посмертной крови, поскольку количество полученной крови было чрезвычайно мало и не оправдывало расходов. Иными словами, изъятие только крови от скоропостижно скончавшихся оказалось нерентабельным.

Какой же может быть реакция на подобный вывод, если весь имеющийся фактический материал свидетельствует в пользу пригодности постагональной крови, изъятый в основном у лиц с сердечно-сосудистой патологией? Как отразилось бы на изменении ресурсов посмертной крови, а следовательно, и на рентабельности соответствующих лабораторий изменение положения инструкции, которая не считала бы наличие агонии противопоказанием к использованию крови от лиц с сердечно-сосудистой патологией.

Сердечно-сосудистые заболевания как причина смерти занимают ведущее место. Так, в 1959 г. в США они явились причиной смерти в 51% случаев, в Англии и Уэльсе — в 47,4%, в СССР — в 36,4% (В. П. Русакова, 1963). В таких странах, как Австралия, Австрия, Бельгия, Венгрия, Дания, Западный Берлин, Ирландия, Италия, Канада, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Португалия, Соединенное Королевство, США, Финляндия, Франция, ФРГ, Швеция и Швейцария, в патогенезе смерти заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место (Хроника ВОЗ, 1964).

Поскольку скоропостижно скончавшиеся от сердечно-сосудистых заболеваний составляют лишь небольшой процент, то очевидно, что основная масса умерших от этих заболеваний выпадает из сферы внимания и деятельности службы крови.

Только что приведенные цифры уже являются ответом на поставленные нами вопросы. Очевидно, что организация службы, предусматривающей изъятие крови у погибших от сердечно-сосудистой патологии, независимо от фактора скоропостижности смерти, обеспечила бы рентабельность всех существующих и проектируемых лабораторий посмертной крови.

Все приведенные аргументы свидетельствуют о том, что запрет использования постагональной крови является необоснованным. Только пересмотр некоторых положений существующей инструкции может разрешить проблему рентабельности существования лабораторий посмертной крови и тем самым проблему дополнительных ресурсов крови.

В наших рассуждениях мы умышленно ограничили показания к изъятию постагональной крови кругом больных, погибших от сердечно-сосудистых заболеваний, потому что именно при этих заболеваниях, так же как при уремии и эклампсии, имеется опыт клинического применения утильной и, как это видно из материалов прошлой главы, постагональной крови. И хотя экспериментальные данные, которыми мы располагаем, равно как и единичные случаи успешных переливаний постагональной крови, изъятых у умерших от острых воспалительных заболеваний (например, пневмонии), свидетельствуют о том, что такая кровь отвергнута без достаточных к тому оснований, мы не считаем возможным рекомендовать ее клиническую апробацию до проведения специальных углубленных исследований.

Наличие токсических начал в крови больных перитонитом (наши данные), острой кишечной непроходимостью (А. А. Козырев, 1927, и др.), острым деструктивным панкреатитом (Е. Р. Черкезова-Кинова, 1973), недостаточность сведений о механизмах дезинтоксикации, обуславливающих их исчезновение в постагональной крови, заставляют с осторожностью подходить

к вопросу о клиническом использовании крови этого контингента доноров. В то же время в литературе уже есть указания на то, что кровь больных, перенесших ожог кожи, перитонит и т. д., приобретает иммунные свойства, определяющие ее специфический лечебный эффект. В этом плане переливание постагональной крови, изъятый у погибшего от перитонита, больному, страдающему перитонитом, может дать неожиданный положительный эффект.

Здесь мы вплотную подходим к вопросу, заслуживающему особого рассмотрения в аспекте использования постагональной крови. Речь пойдет о выборе трансфузионных сред и, следовательно, о рецептуре крови.

При принятии решения о необходимости трансфузионной терапии врач должен ответить на вопросы, решение которых не столь очевидно, как это может показаться на первый взгляд. Так, в группе больных с выраженной симптоматикой язвенного кровотечения показания к трансфузионной терапии несомненны. Столь же несомненной кажется необходимость переливания цельной крови. Но посмотрим, всегда ли так обстоит дело в действительности.

Перед нами больной Е., 42 лет, поступивший в стационар с жалобами на головокружение, слабость, сухость во рту и слегка учащенный пульс — до 90 ударов в минуту. АД 110/65 мм рт. ст. Из анамнеза установлено, что он страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки несколько лет, но перечисленные выше симптомы отмечает впервые. В течение последних 3 дней обратил внимание на кашицеобразный стул черного цвета. Обратился к врачу лишь через 3 дня. В крови Нв — 5,3 г%, гематокрит 22,1.

При первой оценке этих данных возникли абсолютные показания к переливанию крови. Однако посмотрим (время позволяет это сделать, поскольку состояние больного не столь угрожающее), что же утрачено организмом в результате геморрагии. Исследование (4/X 1972 г.) показало, что объем циркулирующей крови составляет 3172 мл (идеальное значение для нашего больного по расчетным таблицам 4800 мл). Глобулярный объем (ГО) равен 701 мл (при идеальном значении для данного больного 1920 мл). Плазматический объем (ПО) составляет 2471 мл (в идеале 2880 мл). Оценивая эти данные, мы видим, что дефицит глобулярного объема велик, а плазматического — мал. Как объяснить эти цифры (ведь больной терял кровь, а не отдельно глобулярную массу)?

Наш многолетний опыт подобных исследований в условиях неотложной хирургии показывает, что подобного рода случаи не являются единичными, что вследствие кровопотери плазма в силу компенсаторных реакций пополняется организмом за счет внеклеточной массы. Что касается глобулярного объема, то компенсация этих потерь при прекращении кровотечения

происходит гораздо медленнее и рассчитывать на эти механизмы нет смысла.

Таким образом, у нашего больного трансфузионную терапию следует считать абсолютно показанной, но восполнять надо потерю глобулярного объема. С этой целью больному перелито 200 мл эритроцитной массы (внутривенно капельно в течение 2 ч). Спустя 3 ч после трансфузии показатели были следующими: ОЦК 4257 мл, ГО 941 мл, ПО 3316 мл. Уже из этих данных видно, что объем циркулирующей крови приблизился к идеальному значению, а плазматический объем даже превысил его на 430 мл. Понятно, что если бы больному была перелита цельная кровь, то объем плазмы был бы еще более велик, что явилось бы дополнительной перегрузкой сосудистого русла.

Наш больной не имел патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и у него были здоровые почки. Поэтому, если бы подобная перегрузка и была допущена, это не повлияло бы на его состояние существенным образом. Но если бы язвенное кровотечение возникло на фоне соматического заболевания с поражением сердца или почек, такая перегрузка могла бы повлечь нежелательные последствия.

В иных случаях исходный ОЦК может заведомо превышать идеальные значения. Так было с больным Ч., 33 лет, который поступил в стационар в постгеморрагическом состоянии (Hb 5,6 г%, гематокритом 20,2). ОЦК у него составлял 4216 мл (при идеальном значении 5175 мл), ГО — 851 мл (должно быть 2070 мл), ПО — 3365 мл (идеальное значение 3105 мл). В этом случае было перелито внутривенно капельно 250 мл эритроцитной массы (27/VI 1972 г.). Объемные показатели изменились следующим образом: ОЦК 4309 мл, ГО 1077 мл, ПО 3232 мл. На следующий день после переливания, при общем удовлетворительном состоянии и возвращении гемодинамических показателей к норме ОЦК было 4729 мл, ГО — 1182 мл, ПО — 3547 мл (избыток сохранялся). Исходя из этих данных, мы ограничились трансфузией только эритроцитной массы. Повторного переливания не потребовалось.

Как показывают два приведенных примера, в борьбе с геморрагией преобладающим механизмом действия перелитой крови является ее регуляторная функция, и помощь состоит не в том, чтобы навязать больному организму новые условия и усилить регуляторное напряжение, а в том, чтобы помочь его регуляторным механизмам выйти на оптимальный уровень без максимального напряжения. Таким образом, наличие кровопотери еще не всегда означает, что показано переливание цельной крови. Выбор трансфузионной среды зависит от состояния больного и данных специальных исследований.

Еще более тщательно следует относиться к переливанию цельной крови при относительных показаниях к переливанию крови.

По-видимому, действительно отмечаются «злоупотребления» врачей в смысле слишком широких показаний к гемотрансфузии, что, безусловно, следует осудить, особенно если учесть создавшиеся теперь благоприятные возможности в отношении более широкого применения кровезаменителей и препаратов крови (А. Н. Филатов).

Б. В. Петровский в докладе на XII Международном конгрессе по переливанию крови также проводит эту мысль: «Большой объем потребляемой хирургами крови привел в известной степени к необоснованному применению этой трансфузионной среды у определенной части больных». Тревога, звучащая в цитированных предостережениях, обоснована и находит подтверждение в необычайно быстром увеличении расходования крови на одну койку в год. Так, по данным Московской городской станции переливания крови, расход крови составил в 1969 г. 17 т 736 л, в 1970 г. — 22 т 204 л, в 1971 г. — 24 т 717 л, в 1972 г. — 26 т 353 л. Часть этой крови идет для изготовления препаратов, но все же если в 1969 г. городскими лечебными учреждениями Москвы произведено 134 330 гемотрансфузий, то в 1972 г. число их достигло 152 702.

Такая же картина наблюдается и в других странах. В 1962 г. в Чехословацкой Социалистической Республике, по данным Новака и Доброго, на одну хирургическую койку расходовалось 1350 мл крови. В Болгарии с 1959 по 1967 г. число трансфузий увеличилось в 14,5 раз, а расход крови на одну койку в год достиг 1103 мл (Н. Васильев, Н. Стоянов, 1970). Как сообщает Lesses, с 1947 по 1955 г. потребность в крови в штате Массачусетс (США) более чем утроилась, в 1947 г. на одну койку в год использовано 2000 мл крови, а в 1954 г. — уже 7000 мл.

Наши расчеты показывают, что при строгом выборе показаний к гемотрансфузии в условиях неотложной хирургии расход крови на 1 койку в год в среднем составляет 1 л. По-видимому, расход крови в условиях плановой хирургии общего профиля составит половину этой потребности, а вместе с койками терапевтическими общий расход крови на одну койку в год, видимо, не меньше, поскольку терапевтические больные тоже нуждаются в трансфузии препаратов крови.

Несомненно, что проведение гемотрансфузии по строгим показаниям, т. е. тогда, когда она безусловно показана, ведет к уменьшению числа переливаний крови до необходимого уровня.

Таким образом, учитывая основную, регуляторную функцию перелитой крови, врач не должен целиком полагаться на нее, а оказывать помощь регуляторным механизмам путем дифференцированного подхода к выбору трансфузионных сред в каждом конкретном случае.

Иными словами, мы приходим к необходимости продолжить поиск рецептов трансфузионных сред. Поиски эти начались

давно и развивались в двух направлениях. С одной стороны, это приготовление сред, являющихся производными крови: эритроцитной, лейкоцитной, тромбоцитной массы, сухой и нативной плазмы, альбумина и т. д., с другой — поиски кровезаменителей и в первую очередь белковых, история которых развивалась параллельно с историей переливания крови.

Особым направлением в этих поисках явились попытки получения крови от доноров, иммунизированных при некоторых инфекционных заболеваниях. Оно получило название иммуно-трансфузии. По существу использование утильной крови является одной из возможностей получения иммунной крови.

Прежде чем перейти к вопросу о посмертной крови в плане реализации вышеупомянутой идеи рецептуры, нам хотелось бы специально обсудить те требования, которые следует предъявить к средам, нативным или синтетическим, называемым кровезаменителями. Сложность получения кровезаменителей упирается в поиски форменных элементов или тех веществ, которые могли бы взять на себя функцию гемоглобина. Но даже и без этого, подбирая состав жидкой части плазмы, мы ограничены недостаточностью знаний о крови как особой биологической среде.

Поэтому мысли невольно и настойчиво возвращаются к препарату, с которым в свое время нам пришлось много работать и который получил широкую клиническую апробацию в передовых хирургических, терапевтических, инфекционных, детских и других стационарах. Лечебные свойства этого препарата заслужили высокую оценку таких опытных и не щедрых на похвалу клиницистов, как С. С. Юдин, Ю. Ю. Джанелидзе, П. А. Куприянов и др.

Речь идет о лечебной сыворотке Беленького (ЛСБ), которая, по официальным данным, с 1949 по 1958 г. была перелита около 8 млн. раз, а общее количество введенного препарата достигло 200 т.

В монографии «Лечебная сыворотка в клинической практике», написанная Д. А. Араповым совместно с одним из нас, и в ряде других работ детально рассмотрены все основные аспекты лечебного действия сыворотки. Поэтому нет смысла детально излагать уже опубликованные данные. Скажем лишь, что в плане белково-заместительной функции этот препарат оказался значительно более эффективным, чем кровь и даже плазма крови, поскольку его белок не только полностью усваивался организмом, но и настолько существенно снижал катаболические процессы, что общий баланс белка в короткие сроки становился резко положительным. Наш собственный опыт, отраженный в упомянутой монографии, свидетельствует, что в условиях ежедневного парентерального введения до 2 л лечебной сыворотки больные на протяжении месяца сохраняли положительный азотный баланс и даже прибавляли в весе.

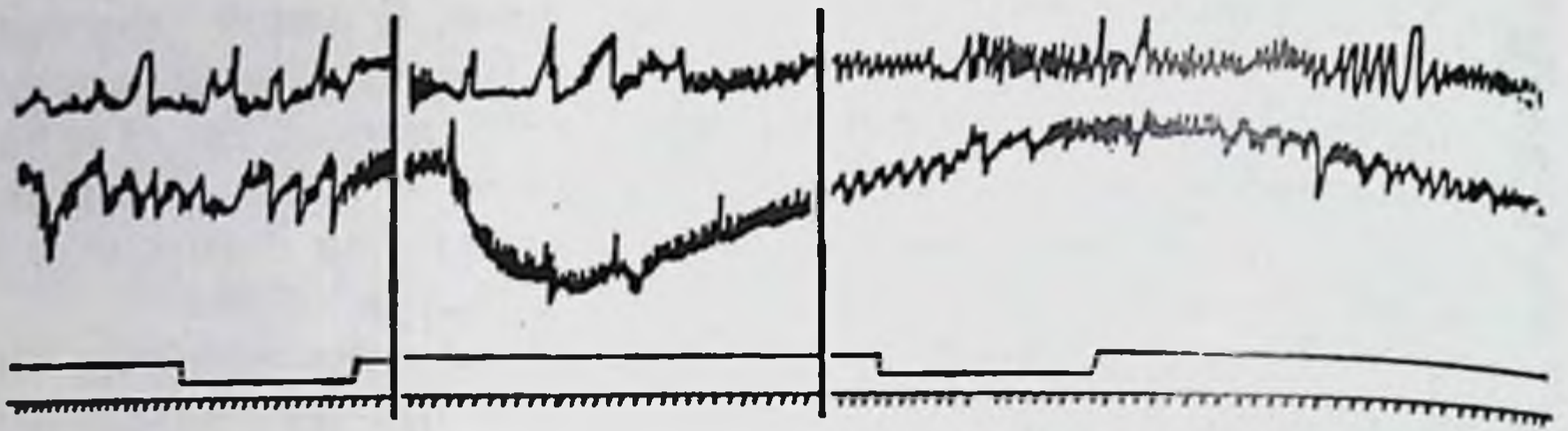


Рис. 31. Введение 15 мл/кг сыворотки крови собак сенсibilизированной сывороткой собственной крови. Тяжелая не смертельная реакция. Вторичное вливание сыворотки собака перенесла без реакции (по Н. Г. Беленькому).

И несмотря на все сказанное, более 10 лет назад промышленный выпуск препарата был прекращен и лечебную сыворотку Беленького перестали применять в клинической практике. Причиной этого послужили возражения против её применения со стороны руководства службы крови. Возражения эти были основаны на том, что обработка гетерогенного белка, предложенная Н. Г. Беленьким, не устраняет полностью его анафилактикогенных свойств, следствием чего и являются возникающие иногда тяжелые посттрансфузионные реакции.

Действительно, посттрансфузионные реакции имели место, хотя и по характеру, и по частоте они не превышали наблюдавшиеся при переливании донорской крови. Тем не менее ввиду того, что с ЛСБ вводился гетерогенный белок, который, согласно классическим представлениям иммунологии, является облигатным анафилактикогеном, эти реакции в отличие от реакций на переливания донорской крови расценивались как анафилактические.

В действительности же точка зрения, согласно которой реакции на вливания лечебной сыворотки и донорской крови принципиально отличны, была ошибочной. В основе обоих видов реакции лежал синдром анафилаксии. Разница заключалась лишь в том, что сенсibilизация при вливаниях лечебной сыворотки возникала от введения гетерогенного белка, а при трансфузиях гомо- и даже аутокрови являлась следствием выработки антител на собственный измененный белок, который тем самым становился антигеном для собственного организма.

Н. Г. Беленьким было показано, что повторное введение в иммунные сроки гомо- и даже аутосыворотки вызывает истинную анафилактическую реакцию. Об этом свидетельствует немедленно наступающая десенсibilизация: повторное введение той же сыворотки анафилактической реакции не вызывает (рис. 31).

Эти материалы в 1954 г. были доложены президиуму Академии наук СССР и президиуму Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения СССР как иллюстрация основ-

ного принципа наличия аутоантигенности, ныне подтвержденного многочисленными исследованиями как в нашей стране, так и за рубежом.

Таким образом, принципиальных отличий между реакциями на постоянно и широко применяемую донорскую кровь и на отвергнутую лечебную сыворотку нет. Этот научно подтвержденный и ныне признанный факт заставляет вернуться к вопросу об использовании для трансфузионных целей препаратов, основой которых является гетерогенная сыворотка. Способы снижения ее анафилактических свойств практически существуют и требуют, может быть, лишь некоторого усовершенствования, что и является одной из актуальных задач службы крови и институтов переливания крови. Не менее широкие возможности для получения трансфузионных сред различной рецептуры предоставляет посмертная кровь.

В тех случаях, когда состояние больного тромбоопасно, а переливание крови тем не менее необходимо, целесообразно применение именно фибринолизной крови.

Такой подход уже нашел применение на практике. Согласно данным Л. И. Михайлова, М. А. Дубровина и др. (1969), наличие высокой фибринолитической и антитромбиновой активности фибринолизной крови и выраженное повышение ее у реципиента после переливания, а также положительное влияние на функцию миокарда позволили авторам применить ее у больных анемией в сочетании с кардиосклерозом или гипертонической болезнью. С профилактической и лечебной целью при тромбоопасных состояниях и при инфаркте миокарда фибринолизная кровь используется К. И. Зыковой, Л. И. Петровой и др. (1969). На дифференцированном использовании посмертной крови в зависимости от ее фибринолитической активности настаивает О. Д. Рудых (1969).

Переливание фибринолизной крови использовалось целенаправленно при лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, часть из которых страдала сопутствующим заболеванием сердца (Л. И. Михайлова, М. А. Дубровин и др., 1969). Эти авторы отмечают не только высокую фибринолитическую и антитромбиновую активность фибринолизной крови, но и выраженное повышение этих свойств у реципиентов после трансфузии.

Что касается фибринолизной крови, используемой не по приведенным показаниям, а вместо донорской крови, то накопленный в этом плане опыт (материалы неоднократно публиковались как нами, так и другими авторами) весьма обширен и нет необходимости обсуждать его вновь.

Но уже из сопоставления свойств донорской и фибринолизной крови четко вытекают показания к использованию и того, и другого вида. Если донорская кровь может быть предпочтительно использована для устранения обменных нарушений при

подготовке больных к операциям, выведении из постанемического синдрома и т. д., то при состоянии, опасном в плане тромбообразования (ишемическая болезнь гипертоническая болезнь и др.), и при состояниях, когда тромбообразование уже палицо (инфаркт миокарда и др.), надо отдать предпочтение фибринолизной крови. Фибринолизная кровь особенно показана при ведении больных в послеоперационном периоде после тромбоэктомий, после холецистэктомий у пожилых больных с выраженным атеросклерозом, при флебитах, вызванных внутривенным введением антибиотиков.

Особую ценность приобретает фибринолизная кровь, когда необходимо использовать большие дозы ее, на что постоянно указывал С. С. Юдин. Он совершенно справедливо подчеркивал отсутствие опасности обратного гемолиза в этих случаях, поскольку большие количества крови от одного донора нельзя получить, используя для этой цели здоровых людей. Это обстоятельство становится особенно важным в условиях современного донорства, когда от одновременного изъятия у донора 400 мл крови почти отказались, допуская это только в тех случаях, когда уровень гемоглобина крови донора не ниже 12,5 г% у женщин и 12,7 г% у мужчин.

В ином аспекте может быть оценена рецептура постагональной крови. Здесь представляются широкие возможности для различных вариантов, которые, к сожалению, до сегодняшнего дня остаются совершенно не изученными, хотя перспективы весьма обширны.

По аналогии с утильной постагональной уремиической кровь может быть использована в случаях, когда прямой целью трансфузии является повышение способности крови реципиента к тромбообразованию. В число показаний к использованию этого вида крови следует включить случаи острого внутреннего кровотечения язвенного и неязвенного происхождения, повышенной склонности к кровотечениям и т. д. То, что уремиическая кровь достигает этой цели, доказано П. Л. Веселкиным и Л. М. Капицей еще в 1936 г.

Постагональная гипертоническая кровь может быть, естественно, использована во всех случаях, когда необходимо повысить гемопоз больно и использовать вазопрессорную функцию трансфузионной среды.

Мы уже упоминали данные В. М. Коган-Ясного, который выявил в утильной крови, изъятый у гипертоников, вазопрессорные свойства, сохраняемые в сыворотке такой крови до 3 мес. К аналогичным выводам об эффективности этих специфических свойств приходят Я. К. Воронов и Р. Я. Спивак (1941), а также Ф. Д. Завелова (1945) и др.

Мы показали, что кровь гипертоников после смерти сохраняет эти же свойства и, следовательно, может быть использована для аналогичных целей.

Значительный интерес представляет изучение вопроса об особенностях действия крови умерших от острых воспалительных заболеваний. Высокая ферментативная активность этой крови, большее, чем в норме, число лейкоцитов, усиленная фагоцитарная деятельность, несомненно, полезны организму больного, помогая ему справиться с агрессивным началом. Сколь необходимо активировать эти механизмы защиты, вытекает не только из наших данных, но и из литературы последних лет. Сошлемся на монографию М. Теодореску-Экзарку «Общая хирургическая агессология» (1972), чтобы не приводить здесь выдержки из этой работы.

Рассмотрение вопроса о рецептуре крови вообще и посмертной в особенности нам хотелось бы закончить тем, с чего мы начали. Современная служба переливания крови обладает высококачественными препаратами и производными крови, которые используются клиницистами как средства целенаправленного действия. Этого нельзя сказать о цельной крови как трансфузионной среде. До сих пор используются общие свойства крови. Лишь в единичных работах, цитированных нами выше, предлагается использовать тот или иной вид крови целенаправленно. Между тем наступило время, когда в руках трансфузиологов имеются все возможности дифференцировать кровь по признакам. Решение этой задачи связано с проведением большой и сложной научно-исследовательской работы и под силу только специализированным институтам службы крови. Именно поэтому нет нужды перечислять возможные пути этих исследований. По-видимому, это станет делом тех, кто возьмется за решение этой задачи, которая, по нашему мнению, является одной из самых актуальных задач трансфузиологии. Если эта научная работа будет успешно завершена, есть основания надеяться, что лаборатории, развернутые, развертывающиеся или развертывание которых еще только предполагается по приказу Министерства здравоохранения СССР № 82, смогут по рецепту лечащего врача выдать ему ту кровь, которая при лечении данного больного является наиболее приемлемой. Такая перспектива реальна.

Если принять наш основной тезис, что определяющим для изъятия посмертной крови является не наличие или отсутствие агонии, а характер заболевания, приведший больного к смерти, то как с этих позиций следует производить отбор доноров?

Мы считаем, что первым шагом на пути расширения ресурсов посмертной крови, который может быть сделан уже сегодня, т. е. до того как специальными исследованиями будет выяснена возможность более широкого использования крови умерших, является расширение контингента доноров посмертной крови за счет погибших от травмы, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний и уремии, без учета наличия или

отсутствия агонии. Уже одно это в силу обширности контингента таких доноров коренным образом изменит ситуацию: объем получаемой крови станет настолько значительным, что посмертная кровь приобретет заметный удельный вес в ресурсах крови каждой больницы.

Какие организационные мероприятия потребуются для реализации этого предложения?

В своих рассуждениях мы будем исходить из приказа Министерства здравоохранения СССР № 82 от 3/II 1969 г., согласно которому при каждой крупной больнице создаются отделения переливания крови, призванные обеспечить необходимые ресурсы крови для нужд собственного лечебного учреждения.

Мы полагаем, что при планировании такого отделения в каждой больнице наряду с обычным набором помещений, необходимых для получения донорской крови, должна быть предусмотрена вторая операционная с предоперационной для изъятия посмертной крови.

В отделении следует предусмотреть наличие двух непересекающихся потоков: доноров прижизненной крови и доноров посмертной крови. Последние доставляются через отдельный ход в комнату, где их раздевают и готовят к операции, после чего перевозят в операционную, где и производят изъятие крови.

Поток доноров посмертной крови в свою очередь складывается из двух потоков: умерших, доставляемых машиной скорой помощи, и умерших после пребывания в стационаре.

Для организации отделения по изъятию посмертной крови и заготовки тканей С. В. Рыжков с соавторами предлагают вполне приемлемую схему (рис. 32).

Ниже приводится принципиальная схема размещения отделения заготовки посмертной крови и тканей (рис. 33).

Для изъятия только посмертной крови, без заготовки тканей, длительное время мы пользовались специально выделенной и оборудованной операционной, входящей в состав приемного отделения, но изолированного от потока больных, и имеющей отдельный выход, план которой приводим на рис. 34.

Поскольку изъятие крови из тела умершего должно быть произведено как можно раньше, основной принцип состоит в том, что кровь изымается до патологоанатомического или судебного вскрытия и проведения специальных анализов.

Поскольку техника изъятия посмертной крови широкому кругу врачей известна мало, остановимся на этом вопросе подробнее. Впервые оно было произведено из нижней полой вены умершего, обнаженной путем лапаротомии. Кровь отсасывалась шприцем (Р. Г. Сакаян). Технически этот подход к венозной системе громоздок и, кроме того, представляет опасность из-за близости кишечника. Вскоре он был заменен методом получения крови из вен шеи. Новый путь оказался не только проще, но и безопаснее, так как кровь, полученная из крупных вен

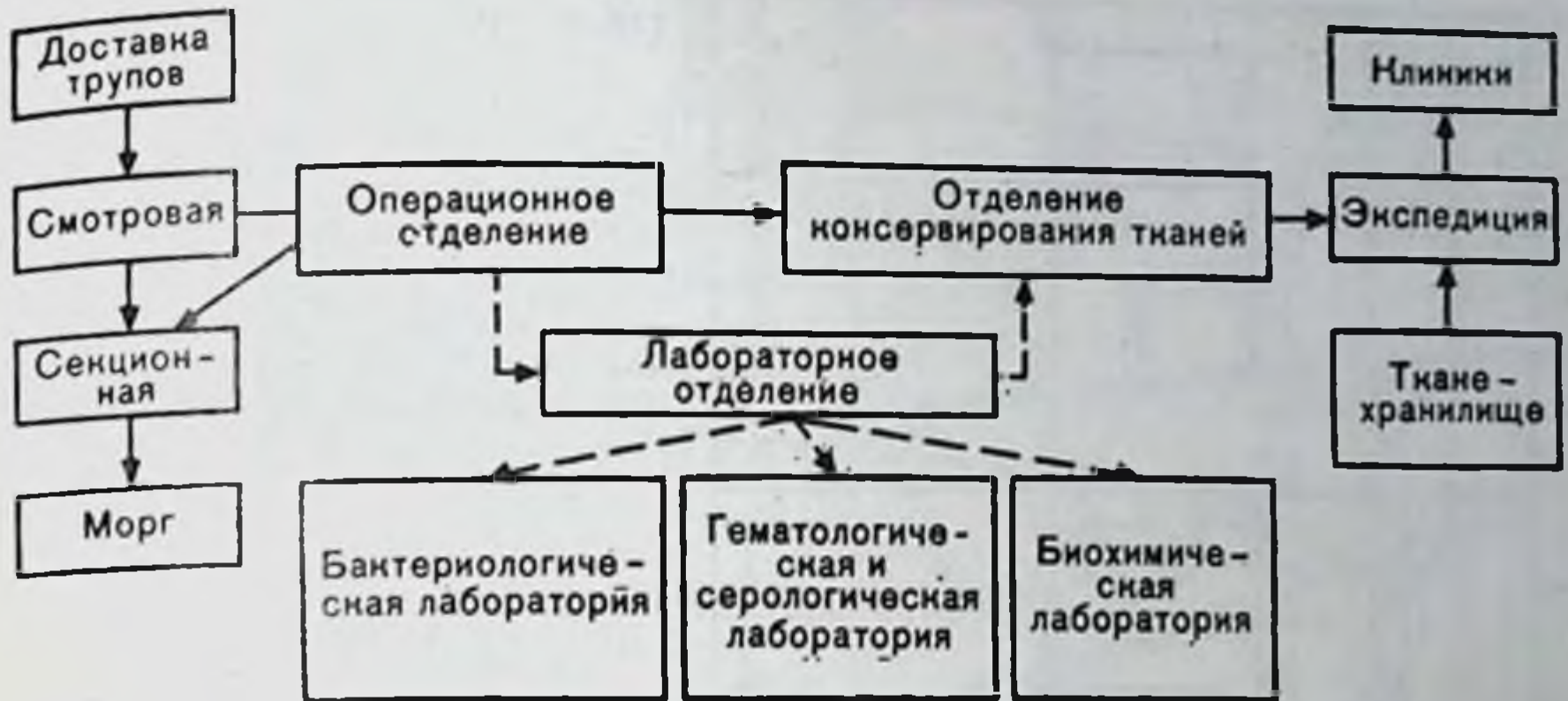


Рис. 32. Схема организации лаборатории по заготовке фибринолизной крови и посмертных тканей (по С. В. Рыжкову с соавт.).

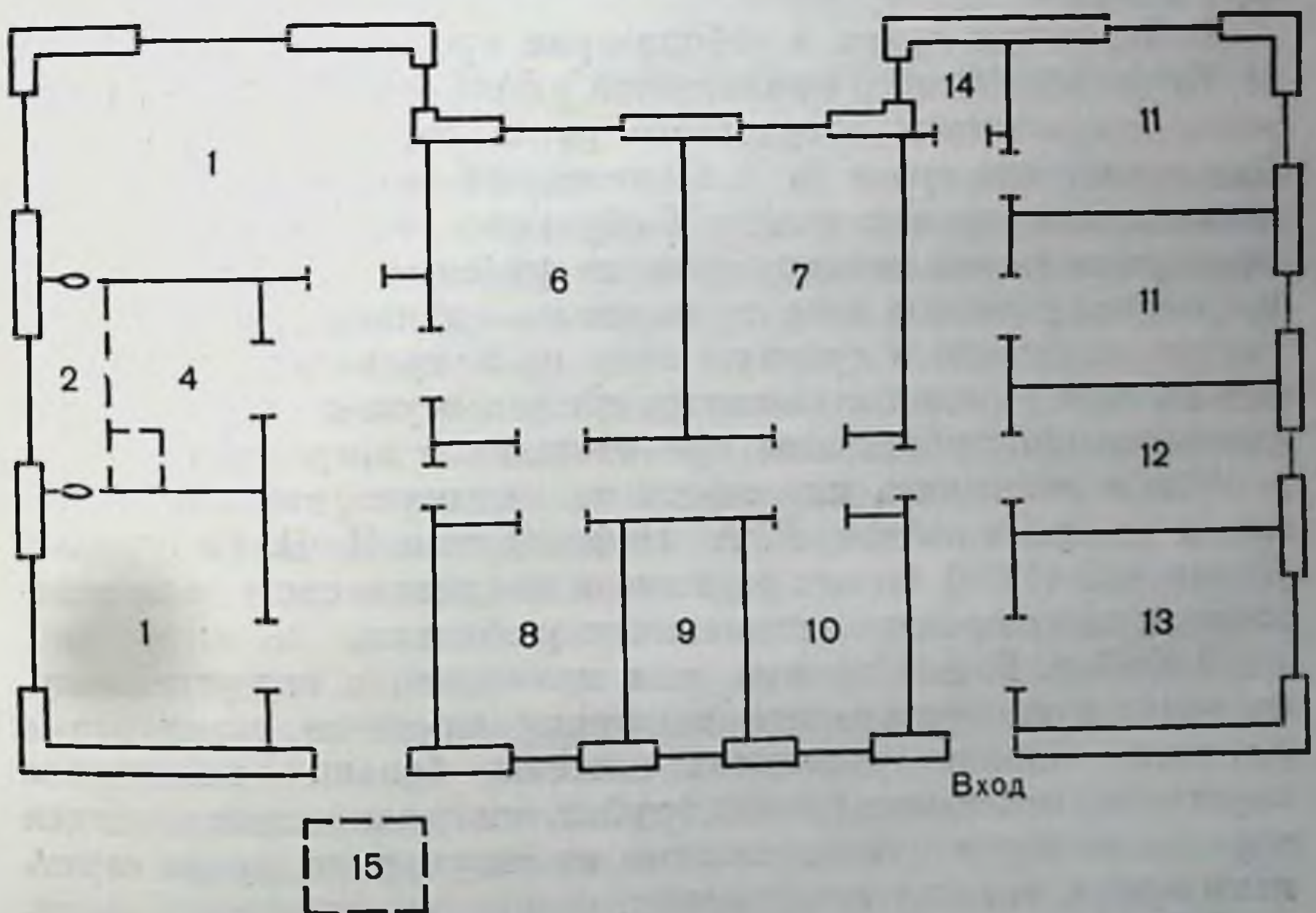


Рис. 33. Принципиальная схема размещения отделения заготовки фибринолизной крови и посмертных тканей.

1 — операционная для взятия фибринолизной крови и посмертных тканей; 2 — бокс для обработки тканей; 3 — предбок; 4 — помещение для холодильных установок; 5 — предоперационная; 6 — автоклавная; 7 — комната дежурной службы; 8 — мате- 9 — бельевая; 10 — кабинет врача; 11 — лаборатория; 12 — кабинет за- 13 — хранилище тканей и крови; 14 — экспедиция; 15 — вводящего лабораторией; 15 — морг с секционным залом (по С. В. Рыжкову с соавт.).

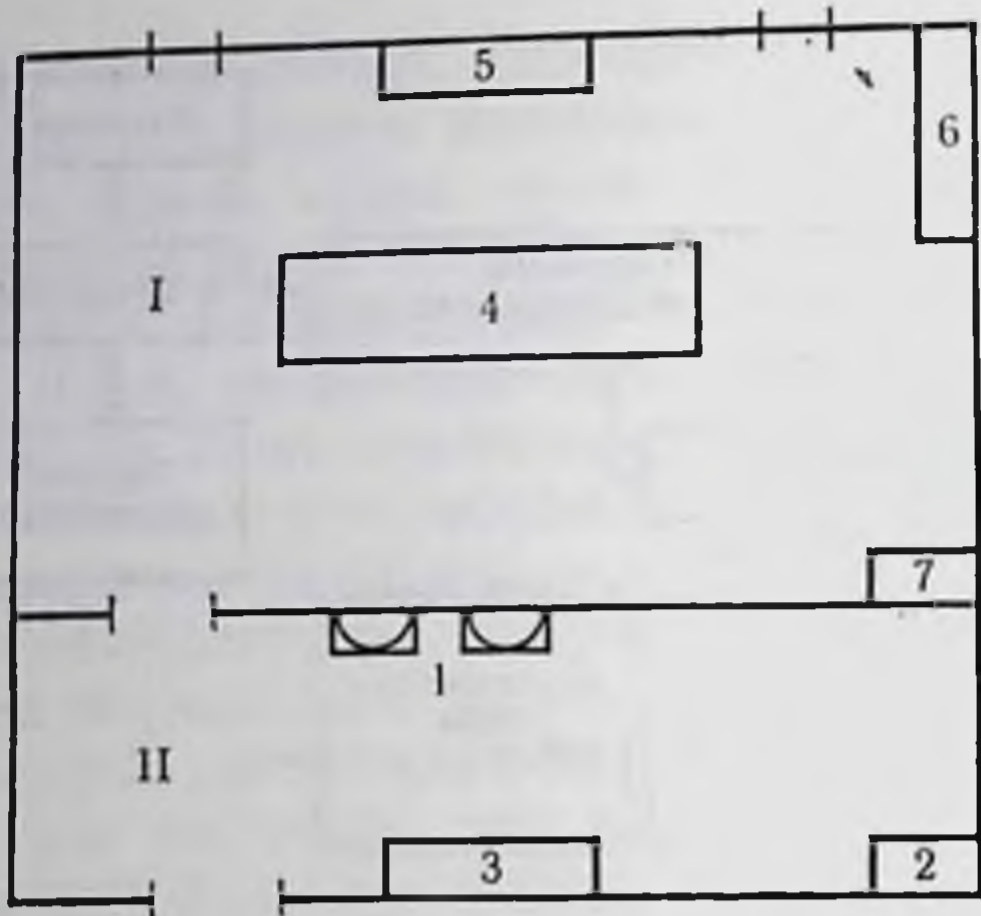


Рис. 34. Простейшая лаборатория по забору постагональной крови.

I. Операционная. II. Предоперационная. 1 — водослив; 2 — холодильник для хранения крови; 3 — место хранения стерильного материала; 4 — операционный стол; 5 — стол операционной медицинской сестры; 6 — место маркировки флаконов; 7 — контейнеры с кровью и запасными флаконами.

через систему верхней полый вены, подвергается меньшей угрозе инфицирования (М. Г. Скундина, 1940).

С. С. Юдин предложил вводить канюлю в вену сосудистого пучка в подмышечной ямке. Однако этот метод требует специально оборудованного стола для фиксации тела в наклонно-боковом положении.

В настоящее время в лаборатории крови Института имени Н. В. Склифосовского применяется разработанный в 30-х годах метод опорожнения сосудистого русла через яремную вену. Для извлечения крови В. Д. Янковским было предложено вводить в направлении к голове Y-образную стеклянную трубку. Усовершенствовав технику изъятия крови, С. С. Брюхопенко предложил добавить вторую канюлю — длинную, слегка изогнутую, вводимую в яремную вену по направлению к сердцу. Эта канюля уже использовалась им для осуществления искусственного кровообращения при оживлении организма.

Чтобы исключить или свести до минимума инфицирование крови во время забора, Г. А. Пафомовым и И. В. Сабуровой-Даниловой (1956) была предложена закрытая система ее заготовки и смонтирована специальная установка.

В 1962 г. Г. А. Пафомов внес изменения в эту установку, позволяющую производить заготовку крови в стандартные флаконы. Однако сложность системы, большое количество переходных и соединительных трубок, часто закупоривающихся образовавшимися или попавшими из сосудистого русла сгустками крови, создают затруднения.

При укладке тела в крайнее положение Тренделенбурга кровь через введенные канюли изливается только из русла верхней и нижней полых вен. Кровь портального русла и легочного круга кровообращения при указанной технике ее изъятия оказывается блокированной, что исключает возможность попадания в кровь кишечной флоры.

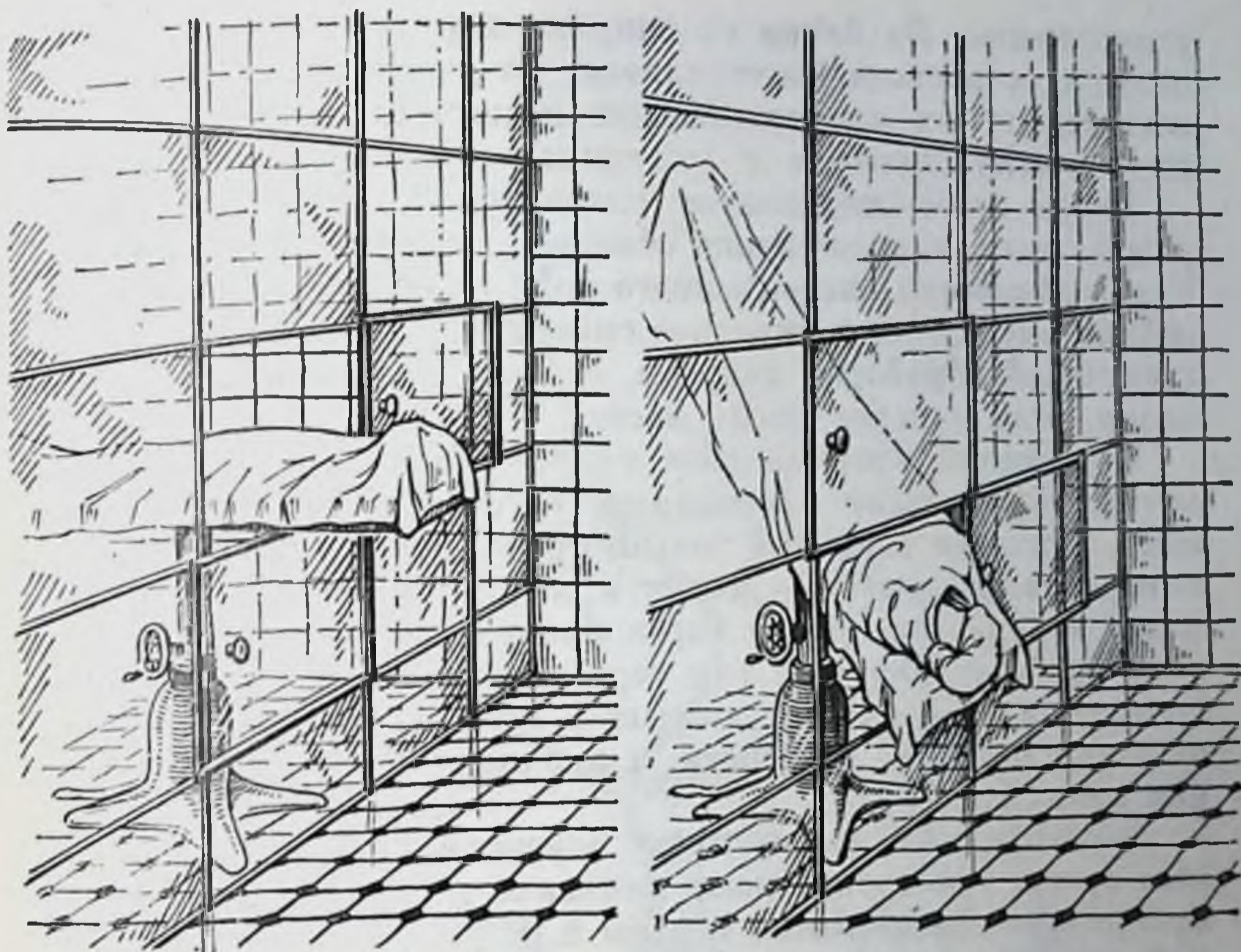


Рис. 35. Положение тела на операционном столе для изъятия крови.

Взятие крови из сосудистого русла умершего осуществляется следующим образом. Доставленное тело, раздетое и обмытое, укладывают на спину на операционный стол и привязывают специальными лямками за руки и ноги к столу в положении Тренделенбурга (рис. 35).

Желательно, чтобы операционная, в которой производят изъятие крови, была разделена стеклянной стенкой на две части. В стене устраивается окно, через которое вдвигают лишь ту часть операционного стола, на которой лежит голова и шея умершего, т. е. та часть тела, из вен которой берется кровь. Таким образом, в одной половине операционной (назовем ее первой) лежит на столе тело донора, а во второй половине (назовем ее собственно операционной) располагаются его голова и шея.

С. В. Рыжков с соавторами (1966) предлагают голову умершего окутывать полотенцем, а поверх его, на рот и нос, для предотвращения загрязнения операционного поля содержимым желудка и отечной жидкостью из легких, плотно накладывать наркозную маску.

Хирург и помогающая ему медицинская сестра одеваются точно так же, как перед производством операции. Врач извлекает из бикса подкладную простыню, накрывает ею операционный стол и раскладывает на нем лежащие в биксе стерильные

инструменты. Из банки со спиртом хирург пинцетом достает катушку с шелком, заготавливает по две нитки для лигатур, захватывает их кровоостанавливающими пинцетами или вдевает в иглу Дешампа и укладывает на операционный стол.

После этого стерилизуют операционное поле (шея, подбородок, щека, надключичная область) дважды йодом и спиртом. Такая обработка операционного поля вызвана требованием судебных экспертов: двукратное смазывание кожи йодом, без последующей обработки спиртом, может маскировать следы насилия, если таковое имело место.

Подготовив операционное поле, хирург обкладывает его двумя стерильными простынями, которые закрепляются цапками. Остается открытой только правая половина шеи (голову поворачивают влево) — доступ к сосудистому пучку. Опорожнение сосудистого русла через правую внутреннюю яремную вену более удобно, так как сердечный конец ее через *bulbus jugularis* и *v. анопума* впадает в верхнюю полую вену под меньшим изгибом, чем слева, а это имеет значение при введении канюли.

Доступ к сосудистому пучку осуществляют не совсем обычным путем. Рассечение кожи начинают между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы и ведут к голове по ходу самой мышцы до середины шеи, иногда чуть выше этого уровня. Слишком высоко кожу разрезать не следует, чтобы зашитая рана на шее не была видна под воротником после одевания. Разрез этот дает свободный доступ к сосудистому пучку. О. Д. Рудых (1967) этот разрез предложил заменить Г-образным, проходящим по ключице и по срединной поверхности шеи. Мы же, стараясь не нарушать косметику шеи, ограничивались разрезом над ключицей. Затем кожу отсепааровывают кверху в виде кармана, помощник удерживает ее острым крючком, а обнажившиеся волокна поверхностей мышцы шеи пересекают слегка наискосок; встречающуюся здесь обычно наружную яремную вену перевязывают или сдвигают в сторону.

Влагалище грудино-ключично-сосцевидной мышцы вскрывают, всю толщу мышцы тупым путем раздвигают в стороны. Под раздвинутой мышцей лежит сосудистый пучок; идущую поперек мышцу (*m. omohyoideus*) перерезают. Сосудистое влагалище рассекают — обнажается переполненная кровью внутренняя яремная вена толщиной с указательный палец. Как правило, операция идет бескровно, без пересечения сосудистых ветвей. Если в разрез и попадают сосуды, то лишь очень мелкие. Для прекращения кровотечения эти сосуды захватывают имеющимися в наборе кровоостанавливающими зажимами. С помощью кровоостанавливающего зажима (лучше остроконечного) или иглы Дешампа под вену подводят две лигатуры, которые вместе с веной отводят кнаружи. Внутри от внутренней яремной вены лежит общая сонная артерия, которую тоже бе-



Рис. 36. Схема расположения стеклянных канюль и системы для изъятия посмертной крови.

рут на лигатуру (для последующего промывания сосудистого русла) и отводят кнутри. После этого лигатуры на яремной вене раздвигают: одну — к головному концу вены, вторую — к сердечному. Между лигатурами вену пережимают зажимом, хирург приподнимает ее подведенным указательным пальцем левой руки. Помощник пальцем придавливает головной конец вены дистальнее лигатуры и оттесняет этим кровь, находящуюся в просвете вены. Переднюю стенку опорожненного таким образом участка яремной вены захватывают зажимом пеана или однозубным крючком. Натянутую в виде паруса переднюю стенку вены надсекают и в просвет пустого участка вены вводят Y-образную канюлю (резиновая трубка, отходящая от нее, пережата кровоостанавливающим зажимом). Помощник отпускает палец, придавливающий просвет вены, снимает зажим

и быстро затягивает над канюлей лигатуру, подведенную под головной конец яремной вены. В этот момент хирург продвигает конец канюли по просвету вены в глубину.

Закончив введение головной Y-образной канюли, хирург отжимает кровь в вене по другую сторону кровоостанавливающего зажима в направлении к сердцу, подхватывает переднюю стенку вены, надсекает ее и вводит в сердечный конец яремной вены длинную, слегка изогнутую канюлю (резиновая трубка пережата зажимом) (рис. 36). Помощник отпускает прижимаемую вену и спешит закрепить в вене введенную канюлю лигатурой.

На этом операцию для последующего опорожнения сосудистого русла пужно считать законченной. Резиновые трубки, идущие от заведенных в вену канюль, соединены на противоположном конце с резиновыми пробками для стандартных банок (или со стеклянной канюлей для резинового наконечника ампульной системы).

Головной конец стола, на котором лежит привязанное тело, начинают еще больше опускать; хирург снимает зажимы, наложенные на резиновые трубки, и кровь свободно изливается в стеклянный сосуд. Иногда кровь поступает через обе канюли равномерно, иногда через одну из них быстрее. В некоторых случаях кровь через одну из канюль не поступает совсем. Это может быть обусловлено технической погрешностью, допущенной при операции, когда канюля попадает не в просвет вены, а расслаивает ее стенку или конец канюли упирается в стенку вены. В этом случае достаточно несколько потянуть или продвинуть канюлю, чтобы кровь потекла по трубке. Кровь может не поступать также потому, что просвет вены закупорен свежим сгустком крови. В некоторых случаях сгусток удастся сдвинуть. Для этого вдоль резиновой трубки от канюли к банке делают оттягивающие или легкие повторные насосывающие движения. Таким «массированием» трубки иногда удается вывести сгусток наружу, после чего в ампулу начинает поступать кровь.

Невозможно бывает ввести канюлю при аномальном развитии вен шеи с избранной для операции стороны. Тогда надо перейти на другую сторону шеи, где вена в этих случаях, как правило, бывает нормальных размеров.

По мере опорожнения сосудистого русла ток крови замедляется и в конце концов она перестает вытекать. Тогда канюли извлекают из вен и рану зашивают (рис. 37—39).

Закончив операцию, хирург оформляет регистрацию в журнале. Тщательным образом заполняются все графы в книге. Затем по числу заполненных кровью ампул выписываются этикетки-наклейки, которые сестра тут же приклеивает к ампулам. На этикетке указываются номер и фамилия умершего, номер по порядку, фамилия, имя, отчество, возраст, диагноз, дата изъятия крови и ее количество.



Рис. 37. Оперативный подход к яремной вене.

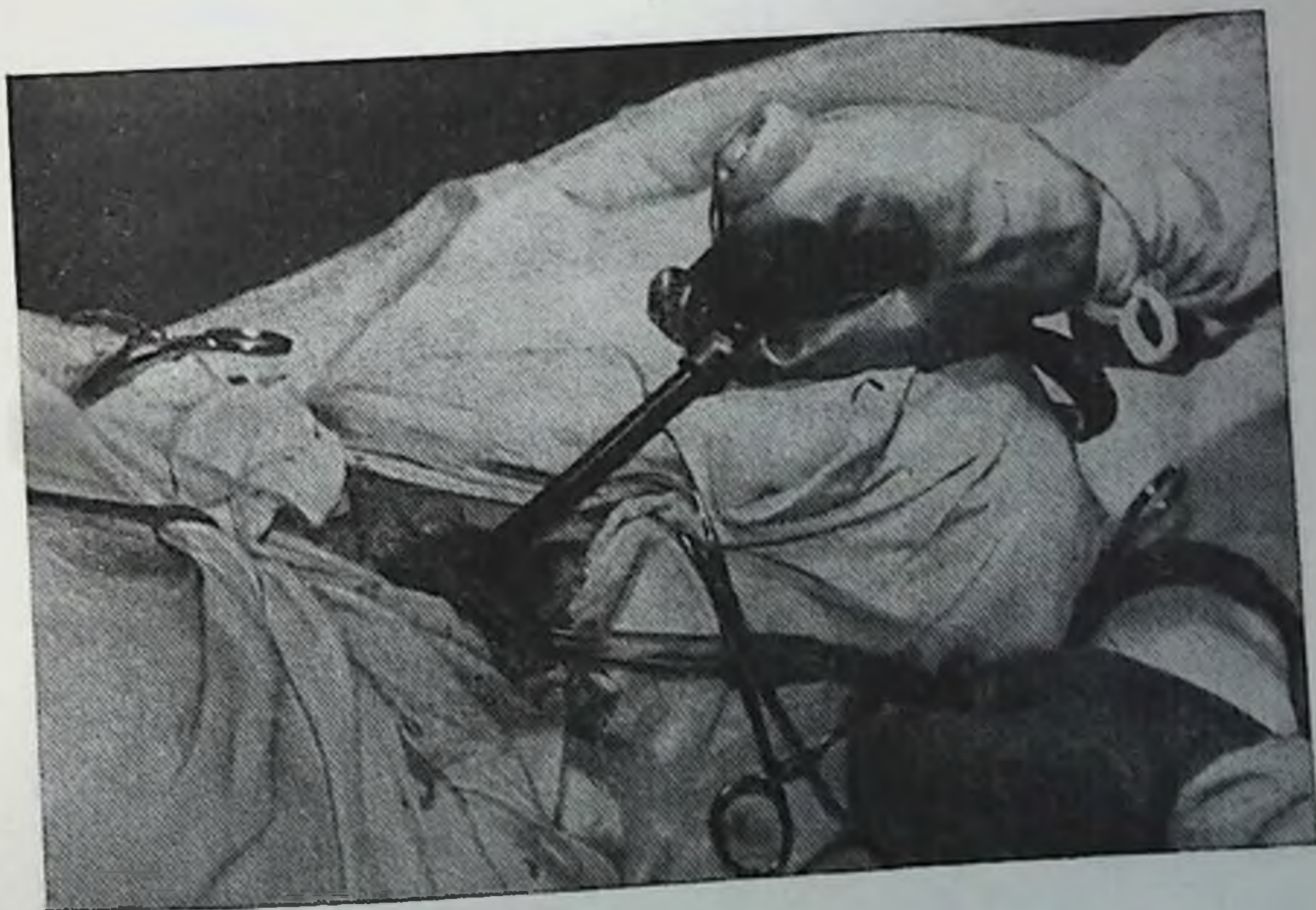
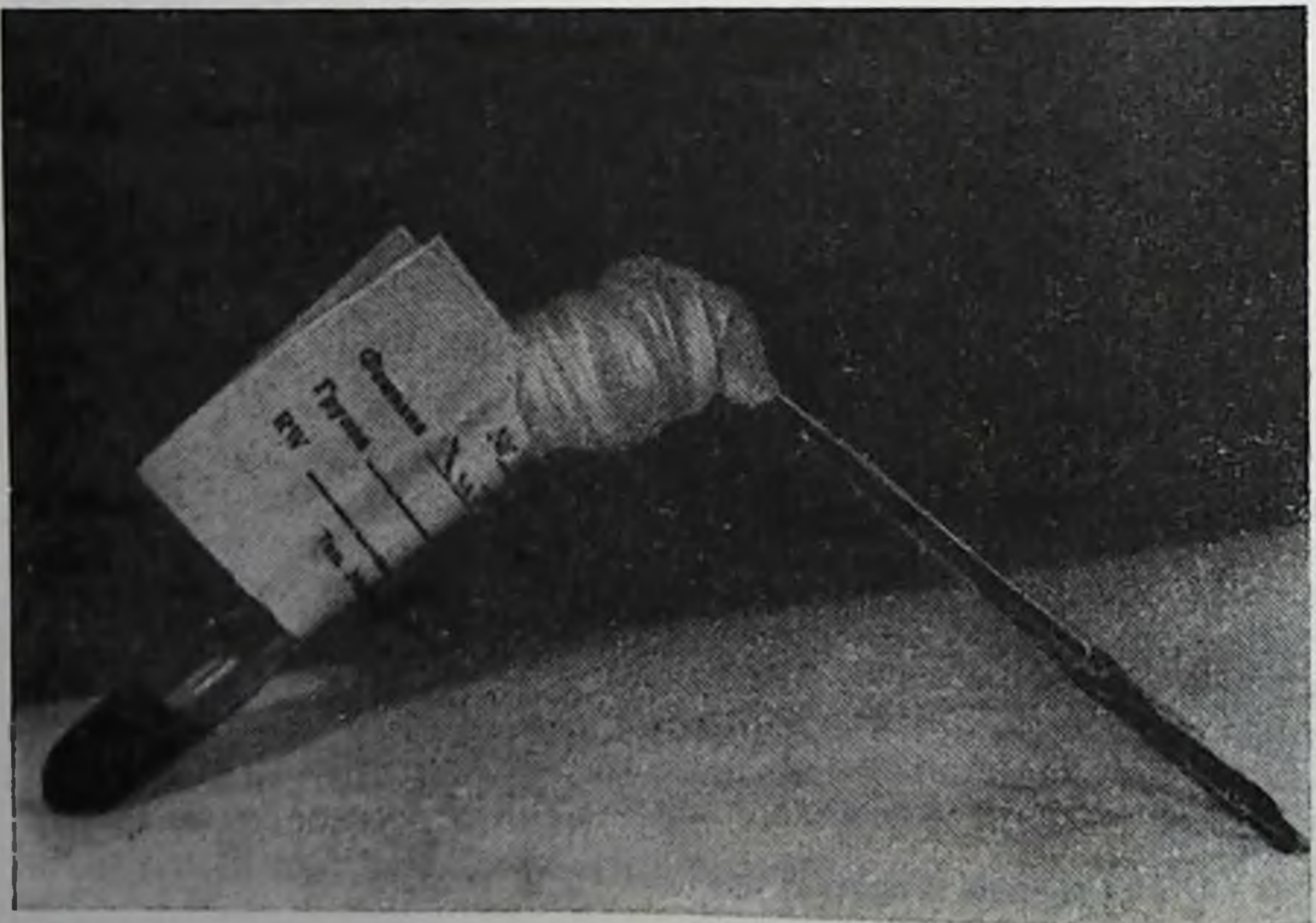


Рис. 38. В просвет яремной вены введены канюли.



Рис. 39. Заполнение ампулы посмертной кровью для последующего бактериологического контроля.

Рис. 40. Ампула с посмертной кровью, направляемая для бактериологического исследования.



В истории болезни указывается, что у умершего произведено изъятие крови. Эта запись необходима для судебных экспертов и введена по их требованию.

С целью проверки стерильности получаемой крови проводится ее бактериологический контроль. Для этого в систему отводящих кровь трубок вмонтирована ампула объемом 5 мл (рис. 40). В момент взятия крови ампула заполняется кровью. После этого резиновую трубку, отходящую от ампулы, пережимают двумя крепкими кровоостанавливающими зажимами и перерезают между ними. Концы трубки завязывают стерильной марлей и ампулу после наклейки на нее оформленной паспортной этикетки направляют в бактериологическую лабораторию.

Поскольку среднее количество крови, получаемой от каждого умершего, обычно равно приблизительно 1,5 л, кровь извлекают в заранее заготовленные ампулы, прикрепленные по 6 штук к одной доске. Ампулы соединяют нижними резинками со стеклянной гребенкой, тоже укрепленной на доске. На конец гребенки надевают резинку со стеклянной насадкой, которую при изъятии крови соединяют с канюлей. Завернутую в простыню доску с ампулами стерилизуют в автоклаве. Разворачивают систему в операционной, когда хирург подготавливается к операции. Заполнив ампулы консервантом и подключив системы, хирург поочередно снимает зажимы с верхних ампульных резинок и обеспечивает этим последовательное заполнение всех ампул. По заполнении ампулы кровью верхнюю и нижнюю резинки ее пережимают. В дальнейшем концы ампулы парафинируют.

Чтобы увеличить количество крови, изымаемой из сосудистого русла умершего, первоначально предлагали различные варианты, но в конце концов останавливались на промывании сосудистого русла через сонную артерию. Эта манипуляция увеличивала количество изъятной крови с 1,5 до 3 л и более.

Промывание сосудистого русла производят следующим образом. После того как кровь полностью вытечет из венозной системы, тело вновь переводят в горизонтальное положение. Подтянув на лигатуре сонную артерию, ее надсекают и вводят в нее стеклянную канюлю, соединенную с сосудом, заполненным 2—2,5 л промывной жидкости. Последний поднимают на 1—0,7 м выше стола и быстро вливают раствор в артериальное русло (рис. 41).

После введения раствора тело вновь переводят в положение Тренделенбурга, и «промывная» кровь из венозной системы вытекает по трубкам в ампулы с заранее заготовленным консервантом (рецепт ЦОЛИПК-76) (рис. 42).

Ампулы, заполненные кровью, герметизируют. На каждую из них наклеивают паспорт-этикетку с фамилией умершего, его очередным номером и датой изъятия крови. Ампулы поме-



Рис. 41. Получение «про-
мывной» крови.

щают в холодильник и хранят при температуре $4-8^{\circ}\text{C}$ до выяснения годности крови к переливанию.

После получения заключения судебно-медицинского эксперта, результатов серологических исследований, двукратных определений группы крови, бактериологического контроля и биохимического исследования на билирубин и холестерин решается вопрос об использовании крови по назначению.

Если все заключения благоприятны и имеется хорошо разграниченный слой плотной и жидкой частей, поверх старого паспорта наклеивают новый с цветовым, буквенным и цифровым обозначениями групповой принадлежности крови. Новую этикетку наклеивают так, чтобы очередной номер по журналу оставался виден сверху, хотя он и перенесен в новый паспорт. Конец ампулы перевязывают ниткой, к которой подвешивают дополнительную этикетку с порядковым номером и обозначением группы крови, а затем накладывают пломбу. Заготовленную таким способом кровь ставят на хранение в холодильник вместе с донорской кровью.

Изъятие постагональной крови проводится таким же образом с той лишь разницей, что использование герметичной системы в этом случае не рекомендуется, так как образовавшиеся

Рис. 42. Ампула с раствором «ЦОЛИПК-7б», используемая для заготовки посмертной крови.



сгустки в отличие от фибринолизной крови спонтанно не лизируются и поэтому должны быть удалены. С этой целью на пути поступления крови помещают стерильную воронку, покрытую несколькими слоями стерильной марли. По мере скопления сгустков марлю меняют. Таким образом, в ампулу с консервантом поступает только жидкая кровь.

Уже после изъятия посмертная кровь подвергается специальному исследованию.

Обязательными являются: 1) бактериологическое исследование с целью исключить рост любой микрофлоры как патогенной, так и сапрофитной. В противном случае кровь бракуется; 2) проведение реакции Вассермана и двух осадочных реакций. Наличие даже слабо положительных результатов любой из этих трех проб исключает возможность использования крови.

Дополнительные данные для оценки пригодности изъятной крови к использованию дает прозектор. Мы уже писали, что показанием к бракованию крови является обнаружение не установленных при жизни новообразований, туберкулеза, гепатита, словом всего, что указано в инструкции, за исключением признаков поражения сердечно-сосудистой системы, хронического нефрита, даже когда они сопровождаются явлениями гипостатической пневмонии, обычно развивающейся в предагональном периоде.

Составление медицинских инструкций представляет собой нелегкую задачу и поэтому не случайно, что они время от времени пересматриваются и обновляются.

Согласно инструкции Министерства здравоохранения СССР от 6/V 1969 г., «донором может быть каждый здоровый человек, изъявивший на то добровольное согласие, в возрасте от 18 до 60 лет». Выражение «каждый здоровый человек» само по себе вносит большую неопределенность в принцип отбора, поскольку медицина до последнего времени не располагает одним или несколькими тестами или признаками, которыми можно было бы обозначить как критерий здоровья.

Поэтому лиц, изъявивших желание стать донором, подвергают ряду исследований, чтобы решить вопрос о том, могут ли они по состоянию здоровья стать донорами. Однако эти исследования не дают абсолютной гарантии отсутствия у человека заболеваний, которые в вышеупомянутой инструкции перечисляются в разделе противопоказаний.

Рассмотрим главнейшие из них.

Инструкция предупреждает, что сифилис, врожденный или приобретенный, независимо от давности заболевания и результатов лечения является противопоказанием к донорству. Серьезность этого заболевания привела к тому, что в качестве дополнительной страховки от донора требуется подписка, что он несет ответственность за скрытие от врачей заболевания сифилисом. Но сложность состоит еще и в том, что свежезаболевший человек может не знать о своем заболевании и являться источником заражения в серонегативный период, т. е. до выявления болезни реакцией Вассермана и осадочными реакциями. Выявление заболевания при осмотре наружных половых органов не всегда может быть гарантировано, поскольку первичный эффект имеет различную локализацию. Что ошибки такого рода возможны и даже неизбежны, видно из работы, опубликованной А. А. Михайловой и Л. И. Градовой (1971), в которой они описывают 17 случаев гемотрансфузий от доноров, больных сифилисом, без последующего заражения реципиента. Объяснение этого факта П. Г. Оганесян и Е. С. Залкинд (1936), К. С. Гаврилова (1940) видят в условиях консервации крови, при которой бледная спирохета, неустойчивая к малейшим изменениям, гибнет в течение первых 3—5 дней хранения.

Однако в практике венерологических стационаров изредка наблюдаются больные после гемотрансфузий крови, извлеченной у свежезараженных людей. В этих случаях реципиенту проводится превентивное специфическое лечение тремя курсами (Г. К. Гагаев, 1971).

Еще более сложно исключить среди доноров случаи наркомании, особенно алкоголизма. Если при сборе анамнеза человек, заболевший сифилисом, сохраняет критичность и отдает себе отчет в том, что реципиент подвергается опасности заражения, то и люди, злоупотребляющие спиртными напитками, теряют критическое отношение к себе, а жажда к спиртным напиткам настолько велика, что в сдаче крови они видят лишь дополнительную материальную возможность для удовлетворения своей страсти.

Согласно нашим данным, из 84 хирургических больных, у которых в стационаре развился острый алкогольный психоз, лишь двое не скрывали своего пристрастия к алкоголю, остальные же 82 человека категорически отрицали злоупотребление спиртными напитками. А между тем многие из них страдают хроническим поражением печени, не выявляемым тестами, предусмотренными инструкцией, заболеванием поджелудочной железы и т. д.

Так, больной М., 33 лет, являвшийся донором, был оперирован в марте 1970 г. по поводу антральной непроходимости при отсутствии органического поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. На операции выяснилось, что причиной непроходимости явился алкогольный цирроз головки поджелудочной железы с обширным разрастанием стромы и увеличением органа. Был наложен гастроэнтероанастомоз, который и устранил пищеварительные нарушения.

Диагностика алкогольного цирроза головки поджелудочной железы связана с тонкими исследованиями, не предусмотренными инструкцией (З. А. Бондарь, С. А. Тушин, 1972).

Не менее сложно с помощью тестов, предусмотренных инструкцией, выявление злокачественной опухоли, о наличии которой больной может и не подозревать, анацидного гастрита, хронических воспалительных заболеваний.

Далее мы покажем, что у 6% обследованных и признанных здоровыми доноров в крови определяется серореактивный протейн, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в организме.

Перечень затруднений, возникающих при отборе доноров, можно было бы и продолжить, но уже сказанного достаточно, чтобы понять, насколько сложным является вопрос о выборе людей, которых можно квалифицировать как доноров.

С другой стороны, совершенно очевидно желание врачей-трансфузиологов застраховаться, скажем, от опасности наличия у донора злокачественного новообразования. Ведь именно этим и объясняется исключение из числа доноров больных анацидным гастритом и перенесших все виды оперативных вмешательств с «удалением того или иного органа». Однако единственным основанием для такого отбора является анамнез. Требование выписки из истории болезни о характере операции именно при злокачественных новообразованиях лишается всякого смысла, поскольку на руки больному выдается из деонтологических соображений неправильный документ.

Инструкция заботится не только о безопасности реципиентов, но и о здоровье доноров. Так, например, кровь людей с хронической гипотонией вполне пригодна для переливания, но изъятие у гипотоника даже небольшого количества крови таит в себе опасность развития сосудистых расстройств в организме. Этим же объясняется то, что люди, перенесшие оперативные вмешательства по поводу травмы (удаление селезенки, ушивание печени и т. д.), не допускаются к донорству. Люди, подвергшиеся любому оперативному вмешательству, не сопровождающемуся удалением какого-либо органа (например, грыжесечение), отстраняются от дачи крови в течение полугодия.

Если бы врачи-трансфузиологи, обследующие донора и ограниченные тестами, предусмотренными инструкцией, имели бы возможность установить характер отклонения в здоровье, рамки донорства были бы значительно сужены. Такая возможность имеется при отборе доноров среди умерших (данные патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия).

В годы первых гемотрансфузий посмертной крови, когда этот метод юридически еще не был узаконен и не имел аналогий, преграды этические и религиозные, предубеждения не только со стороны широких кругов населения, но и среди части медицинских работников, наконец, отсутствие теоретического обоснования метода диктовали необходимость крайне осторожного подхода к выбору доноров.

В 1938 г. была издана инструкция, юридически узаконившая метод использования посмертной крови. В разработке ее принимал активное участие С. С. Юдин. Согласно этой инструкции, для гемотрансфузий могла быть использована только кровь скоропостижно скончавшихся людей, уже тогда достаточно изученная. Были выработаны точные критерии пригодности трупа в качестве донора, а уже известный в ту пору феномен фибринолиза облегчал бракование.

Но использовать посмертную кровь разрешалось не во всех случаях смерти, даже при условии ее внезапности и отсутствия агонии. Предпринятая лабораторией проверка крови заставила браковать кровь некоторых трупов скоропостижно скончавшихся. Так, кровь утопленников характеризуется настолько выраженным гемолизом, что ее приходится безоговорочно браковать. Непригодными для изъятия крови считались также погибшие от травмы с большими повреждениями тканей, кровопотерей из-за опасности интоксикации, инфицирования и даже жировой эмболии.

Кровь погибших от закрытой травмы при локализации разрушений в области жизненно важных центров считалась пригодной для заготовки. Локализация переломов основания черепа в средней и передней черепных ямках исключала возможность использования крови, так как истечение ее из носа или ушей будто бы создавало опасность инфицирования сосудистого русла.

Погибшие от отравления считались условно годными для взятия крови. Так, если смерть была вызвана отравлением этиловым спиртом, выпитым в большом количестве, кровь трупа не браковалась. При отравлении суррогатами спирта, светильным, угарным газами и т. д., если причина отравления была заведомо известна, взятие крови у умерших не производилось.

При неизвестной причине смерти кровь извлекали, но ее браковали после получения судебно-медицинского заключения или данных химического исследования, установивших смерть от отравления. Часто уже внешний вид такой крови позволяет судить об ее непригодности.

Смерть от повешения не являлась противопоказанием к использованию крови, если судебное вскрытие или лабораторные исследования не накладывали запрет по каким-либо привходящим обстоятельствам.

Основную массу доноров составляли погибшие от внезапно наступившей недостаточности сердечно-сосудистой системы. Причиной смерти чаще всего является атеросклеротический процесс, гипертоническая болезнь, реже поражение сердца инфекционными заболеваниями.

Умершие от островоспалительных процессов сердца (эндокардиты, ревмокардиты в активной стадии, перикардиты) признавались негодными для взятия крови, так как считалось, что всякое инфекционное заболевание донора может стать источником переноса инфекции в организм реципиента. Истинную причину летального исхода при острой сердечной недостаточности может определить только судебный эксперт.

Меры, предупреждающие возможность передачи инфекции через переливаемую кровь, очень важны при любых видах донорства. Однако особое значение они приобретают при использовании фибринолизной крови в смысле как отбора пригодных трупов, так и определения допустимости взятия крови в различные сроки после смерти.

Итак, согласно инструкции 1938 г., использованию подлежала лишь кровь скоропостижно скончавшихся людей. Следовательно, если человек длительное время страдал гипертонической болезнью или атеросклерозом, в результате чего развился обширный инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, столь тяжелое, что вызвало моментальную смерть, то кровь, полученную от трупа этого человека, использовать можно. Но если у того же человека нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда были не так тяжелы или не захватили жизненно важные центры, но все же привели к смерти, однако не моментально, а через 2—3 дня, то кровь трупа браковалась. Почему? Противоречивость подобного положения была очевидна С. С. Юдину, который писал: «Факт болезни не только не является абсолютным препятствием к использованию крови для переливания, но иногда, в некоторых отношениях, кровь больных и умирающих людей может обладать особыми специфическими положительными качествами». И далее: «Мы полагаем, что действительно этот контингент может явиться весьма существенным и довольно регулярным источником для заготовки посмертной крови, и то, что до сих пор мы сами не воспользовались им у себя в Институте им. Склифосовского, — готовы принять как большое упущение»¹.

В связи с приказом министра здравоохранения СССР от 2/1 1962 г. старая инструкция была переработана и заменена новой «Временной инструкцией о заготовке трупных тканей и крови», но и в этом варианте она в некоторых пунктах нуждается в доработке.

¹ Ю д и н С. С. Переливание посмертной крови. М., 1960.

Инструкция предписывает браковать кровь, если содержание билирубина в ней выше 1 мг% (непрямая реакция). Это ограничение не относится к случаям, когда содержание прямого билирубина выше 1 мг%, но, поскольку последнее наблюдается при острых воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей, кровь автоматически бракуется по диагнозу, так как наличие острых воспалительных заболеваний неспецифической природы накладывает запрет на использование посмертной крови в трансфузионных целях.

Это формальное препятствие вынуждает врачей при оценке посмертной крови браковать ее по процентному содержанию билирубина независимо от того, болел ли умерший инфекционной желтухой или билирубинемия имеет иное происхождение. В этих условиях значение, которое придается в инструкции непрямой реакции на содержание билирубина, ничем не оправдано. Совершенно непонятно, для чего нужно определять процентное содержание в крови холестерина при указании, что кровь следует браковать при показателе более 280 мг%. Здесь уместно коснуться этого вопроса более подробно. Из литературы известно, что увеличение содержания β -глобулинов — фракции, с которой комплексован холестерин, сопряжено с гиперхолестеринемией эндогенной природы, связанной с эмоциональным напряжением, затруднениями дыхания (П. С. Хомуло, 1963). Большое значение имеет возраст больных. Так, из числа умерших после агонии, согласно нашим исследованиям, гиперхолестеринемия наблюдается в возрастных группах от 60 лет и старше и, как показали секционные данные, является следствием возрастных обменных нарушений. При корональном циррозе печени и другой сердечно-сосудистой патологии наблюдается гипохолестеринемия. Согласно данным С. Я. Капланского (1938), гиперхолестеринемия отсутствует в 50% случаев распространенного склероза сосудистой системы.

Все это говорит о том, что гиперхолестеринемия, которая, кстати сказать, ни у одного из умерших после агонии больных не превышала 290 мг%, не может являться критерием для оценки посмертной крови.

Таким образом, принятие решения о пригодности постагональной крови осуществляется в три этапа. Первый — это отбор доноров по диагнозу заболевания, приведшего к смерти, второй — отсев части крови на основе данных патологоанатомического вскрытия и, наконец, третий — дополнительный отсев в соответствии с лабораторными показателями. У умерших в стационаре, как правило, результаты большинства анализов уже внесены в истории болезни, что существенно облегчает исследование крови в постмортальном периоде. Если результаты оценки на всех этапах оказываются положительными, изъятая кровь считается пригодной для трансфузии.

Наше изложение перспектив использования посмертной крови было бы неполным, если бы мы не остановились на возможностях получения производных и препаратов, на которые сегодня расходуется обычная донорская кровь. В этом плане остается нереализованным предложение С. С. Юдина об использовании отмытых эритроцитов.

Большие перспективы сулит использование постагональной крови в приготовлении ряда препаратов: фибриногена, альбумина, γ -глобулина, тромбина, фибринных пленок и губок. Эти перспективы можно реализовать именно сегодня в связи с разработкой рациональных методов фракционирования

плазмы (Г. Я. Розенберг, Д. М. Гроздов, И. Н. Фатеева и др., 1960). Особое значение приобретает получение альбумина, который при обменных нарушениях вторичного характера, например ожогах и т. д., оказывает высокое лечебное действие.

Если вышеупомянутый приказ министра здравоохранения начнет повсеместно действовать и если каждая лаборатория крови при больших стационарах получит возможность заготавливать кровь как донорскую, так и посмертную, то, помимо обеспечения своих нужд, она будет располагать избыточным количеством постагональной крови. Этот избыток может быть использован для получения производных крови и лечебных препаратов из нее.

Экономическое значение такого пути реализации посмертной крови трудно переоценить. Оно может быть иллюстрировано следующим простым расчетом. Стоимость 1 л крови, изъятой у донора, составляет 64 р. Легко вывести, что при заготовке крови Московская городская станция переливания крови расходует суммы в зависимости от количества изъятой крови. Если в 1972 г., как мы указывали выше, изъято 152 702 л крови, то, умножив эту цифру на 64, мы получим сумму в 9 772 928 р. Если даже половина этой суммы расходуеться на кровь для изготовления лечебных препаратов, то, имея в своем распоряжении бесплатные ресурсы в виде постагональной крови, одна Московская городская станция переливания крови сэкономила бы в год в среднем полмиллиона рублей. В масштабах страны эта сумма во много раз возрастает.

Столь подробное изложение организационных вопросов, в то время как переливание постагональной крови официально еще не разрешено, может показаться преждевременным, и мы рискуем оказаться в положении человека, предложившего новый способ жарить яичницу, в то время как яйцо еще не свесено. В этом смысле наше положение еще более затруднительно, чем у С. С. Юдина, который, уже имея значительный опыт переливания фибринолизной крови и видя в ней трансфузионную среду, имеющую известные преимущества по сравнению с донорской кровью, пытался организовать использование этой трансфузионной среды в других городах нашей страны. Его попытки наталкивались на непреодолимую инертность со стороны даже наиболее прогрессивных ученых, являющихся его искренними друзьями. Приведем следующее воспоминание С. С. Юдина: «Много лет тому назад, т. е. когда переливание трупной крови было тщательно проверено уже около 10 лет и оправдало себя полностью, мне захотелось перенести свой опыт в Ленинград, где главным хирургом скорой помощи был Ю. Ю. Джанелидзе. Будучи в Ленинграде, я обратился к нему лично с просьбой использовать централизованную у него скорую помощь для завозки трупов и заготовки крови. Ответ я получил столь же откровенный, сколь и огорчительный: «Я

перегружен всякими делами и задачами. А в крови нужды не испытываю никакой, ибо нас полностью снабжает Э. Г. Гессе из Института переливания крови. Попробуйте обратиться с этой темой к нему». Я поехал к Э. Г. Гессе, который на мое предложение ответил: «Научно-исследовательская сторона переливания посмертной крови уже не интересна для нас, ибо она уже достаточно разработана вами и вашими помощниками. Остается чисто организационная часть дела, в которой я беспомощен, так как все машины скорой помощи находятся в ведении Ю. Ю. Джанелидзе. Попробуйте обратиться к нему».

Таким образом, получивший полное признание после широкой клинической апробации метод переливания фибринолизной крови, как видно из приведенной цитаты, столкнулся именно с организационными затруднениями. Понадобилось более 20 лет, чтобы соответствующая лаборатория была организована в Ленинграде.

И все же она была организована.

Вселяет надежду и то обстоятельство, что в современных условиях возможны новые подходы к проблеме. Иллюстрацией этого являются цитохимические исследования, приведенные в книге.

Следующие две главы, которые мы предлагаем читателю, посвящены биофизическим подходам к оценке крови вообще и к посмертной в частности.

ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ ОТДАЧИ КИСЛОРОДА КРОВЬЮ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОЙ КУЛОНОМЕТРИИ



Нормальное снабжение органов и тканей кислородом основано на существовании достаточной скорости обратимой реакции эритроцита с кислородом. Однако при ряде патологических состояний эта скорость оказывается недостаточной.

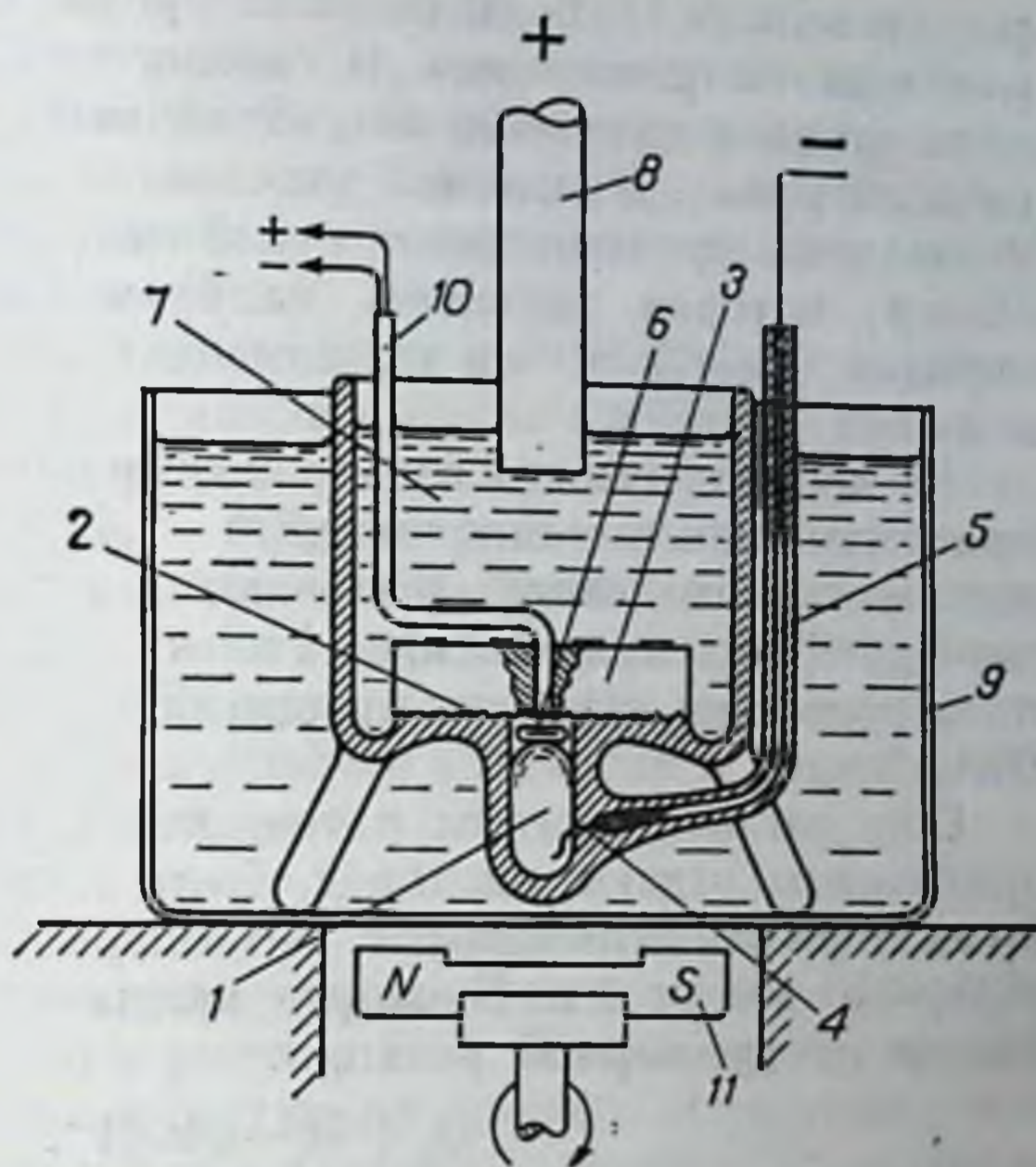
Кинетическую характеристику крови обычно выражают одним главным параметром: временем выхода половины кислорода из насыщенного эритроцита в бескислородную внешнюю среду — так называемым временем полуреакции ($T_{1/2}$). Значимость этого параметра в физиологии тканевого дыхания определяется малым временем прохождения эритроцитом тканевого капилляра (доли секунды), в течение которого эритроцит должен отдать кислород, захваченный при прохождении легочного капилляра.

Для исследования кинетики оксигенации и деоксигенации эритроцитов обычно применяется струйный метод Хартриджа и Ревтона (Hartridge, Roughton, 1923), а в последнее время успешно испробован метод релаксации (Eigen, Maeyer, 1963). Однако большие технические сложности в использовании этих методов не позволяют применять их для массовых обследований в клинике. Поэтому нами предпринята попытка разработать относительно простой метод определения скорости деоксигенации крови (И. М. Эпштейн, 1964, 1966).

Предложенное устройство основано на принципе полярографической кулонометрии и пригодно для сравнительной оценки не только скорости отдачи кислорода кровью, но и времени полуреакции эритроцита (при наличии соответствующей теории). Устройство представляет собой замкнутый полярографический микроэлектролизер с рабочей камерой малого объема (15—40 мм³), имеющей относительно большую поляризуемую ртутную поверхность (порядка 30—40 мм²), снабженную магнитной мешалкой.

Электролизер (рис. 43) представляет собой стеклянный стакан на ножках. В его приподнятом дне имеется цилиндри-

Рис. 43. Электролизер для изучения отдачи кровью кислорода. Объяснения в тексте.



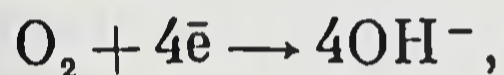
ческое углубление 1; шероховатое дно стакана 2 пришлифовано к плоскости. В углубление вводят чистую ртуть с таким расчетом, чтобы оставался определенный объем для крови и магнитной мешалки 6. Для этого при заполнении ртутью углубления 1 в него помещают стальной шарик известного объема и ртуть с избытком; надавливая плоским пришлифованным стеклом, удаляют избыток ртути, затем убирают шарик. Электрический контакт с ртутью осуществляется через впаянную платиновую проволоку 4 и ртутный столбик 5 в боковом капилляре. В объем углубления входят объем налитой ртути, объем магнитной мешалки и объем исследуемой крови, которая сверху ограничивается стеклянной пластинкой 3 с вмонтированным в нее мембранным электродом 10 для измерения pO_2 в пробе крови. Налитый в стакан электролит 7 (физиологический раствор NaCl или 0,15 M раствор HCl) и солевой мостик 8 позволяют подвести к рабочей ячейке потенциал анода.

Электрическая цепь электролизера состоит, следовательно, из следующих звеньев: столбика ртути 5, платиновой проволоки 4, ртути 1, исследуемой крови, электролита в шероховатом шлифе между пластинкой 3 и дном стакана 2 (представляющим малое сопротивление для электрического тока и большое для растворенного кислорода), электролита 7 и солевого мостика 8 каломелевого электрода. Измерения pO_2 пробы крови в процессе электролиза могут проводиться посредством электрода 10. Весь стакан помещен в латунную водяную баню 9, в которой автоматически поддерживается температура, необходимая для электролиза. Под дном ванны вращается с постоянной ско-

ростью магнит 11, создающий на уровне рабочей камеры электролизера напряженность магнитного поля, достаточную для приведения в движение магнитной мешалки, но слабо влияющего на кровь. Указанные условия размешивания пробы обеспечиваются применением обычной лабораторной магнитной мешалки, которая развивает напряженность магнитного поля порядка 50—60 Э, что не приводит к заметным изменениям в живых клетках.

Кулонометрический электролиз пробы крови ведется обычно при постоянном потенциале 1,375—1,400 В (относительно насыщенного каломелевого электрода), при котором на восстановление одной молекулы O_2 идет 4 электрона и не образуется перекись водорода; скорость вращения магнитной мешалки 500—600 об/мин.

Следует позаботиться о том, чтобы условия, при которых эритроциты отдают кислород, были максимально приближенными к физиологическим, т. е. температура должна быть $37^\circ C$, $pCO_2 = 40$ мм рт. ст. Кислород восстанавливается на ртутном катоде по суммарной реакции:



однако предварительно он должен диссоциировать с гемоглобином, выйти из эритроцита и приблизиться к поверхности катода. Образующиеся в ходе электродной реакции ионы гидроксидов взаимодействуют с буферной системой крови, и так как емкость последней мала для щелочей, то, если не принять соответствующих мер, к концу электролиза повысится рН пробы. Перед началом исследования проба исследуемой крови уравнивается при температуре $37^\circ C$ с газовой смесью, обычно состоящей из воздуха с 5,5% CO_2 . Для этого пробу крови помещают в пробирку (сатуратор), полость которой заполняют указанной готовой газовой смесью из баллона; пробирку закрывают пробкой и помещают в водяную баню (термос) на 2 мин для нагрева. Затем в течение одного мгновения выпускают избыток нагретого газа из пробирки и, придав ей горизонтальное положение, вращают вместе с термосом вокруг продольной оси со скоростью 1—2 об/с в течение 5 мин, что достаточно для насыщения пробы кислородом и установления в ней $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.

При перенесении пробы крови из сатуратора в рабочую камеру необходимо предотвратить изменения газового состава пробы, особенно CO_2 . Для этого полость стакана электролизера, нагретого в бане до $37^\circ C$, должна быть предварительно заполнена нагретой до такой же температуры газовой смесью «воздух + 5,5 CO_2 », а сверху стакан должен быть закрыт стеклянной пластинкой.

Газовая смесь «воздух + 5,5 CO_2 », нагретая до $37^\circ C$, отличается несколько большей плотностью, чем окружающий ком-

натный воздух, имеющий температуру 20—22°C. Следовательно, если убрать крышку, то выход CO_2 из полости стакана будет диффузионным, концентрация CO_2 на его дне начнет снижаться лишь через 20 с. Благодаря этому внесение пробы крови в рабочую камеру без существенного изменения ее газового состава не представляет затруднений.

Отодвинув вбок плоскую крышку стакана, быстро вносят с помощью оттянутой стеклянной пипетки пробу крови с некоторым избытком в рабочую камеру; затем в стакан вводят крышку рабочей камеры — пластинку 3 — и устанавливают ее на место, следя за тем, чтобы в рабочей камере не застрял пузырек воздуха. Далее в стакан наливают электропроводящий раствор 7, нагретый до 37°C и имеющий $p\text{CO}_2=40$ мм рт. ст., вводят солевой мостик колломелевого электрода и после выравнивания температуры включают магнитную мешалку, а затем и цепь полярографа.

Поддержание приблизительно постоянной величины рН пробы легко может быть достигнуто, если в качестве электролита 8 применен 0,15 М/л раствор HCl . В этом случае в пробу крови электрофоретически поступают протоны H^+ в количестве, эквивалентном количеству образующихся ионов OH^- , и происходит их взаимная нейтрализация.

Однако при этом некоторое количество ионов водорода поступает в пробу еще и чисто диффузионным путем через шлиф 2, что в определенной мере имитирует естественный процесс снижения рН крови в организме при переходе ее из артериальной в венозную. Этот процесс следует учитывать при определении величины остаточного тока, который обусловлен восстановлением ионов водорода, диффузионно поступающих в рабочую камеру электролизера. Этот диффузионный ток невелик и составляет обычно 3—4 мкА.

После завершения исследования пробы, при котором был применен электролит 7, состоящий из 0,15М раствора HCl , перед исследованием следующей пробы необходимо тщательно промыть электролизер и полностью нейтрализовать все смачиваемые электролитом поверхности. В целях проведения количественного анализа кинетики выхода O_2 из пробы крови в рабочей камере электролизера необходимо учитывать эффективную площадь S катода, на котором протекает процесс электрохимического восстановления кислорода. Величина S является одним из ведущих параметров электролизера, включается в расчетные формулы, приводимые ниже, и поэтому должна быть тщательно измерена. Для определения площади путем вычисления следует учитывать, что поверхность катода представляет собой выпуклую поверхность ртутного мениска, форма которого определяется тремя параметрами: поверхностным натяжением, разностью плотности ртути и раствора и, наконец, диаметром камеры («капилляра»).

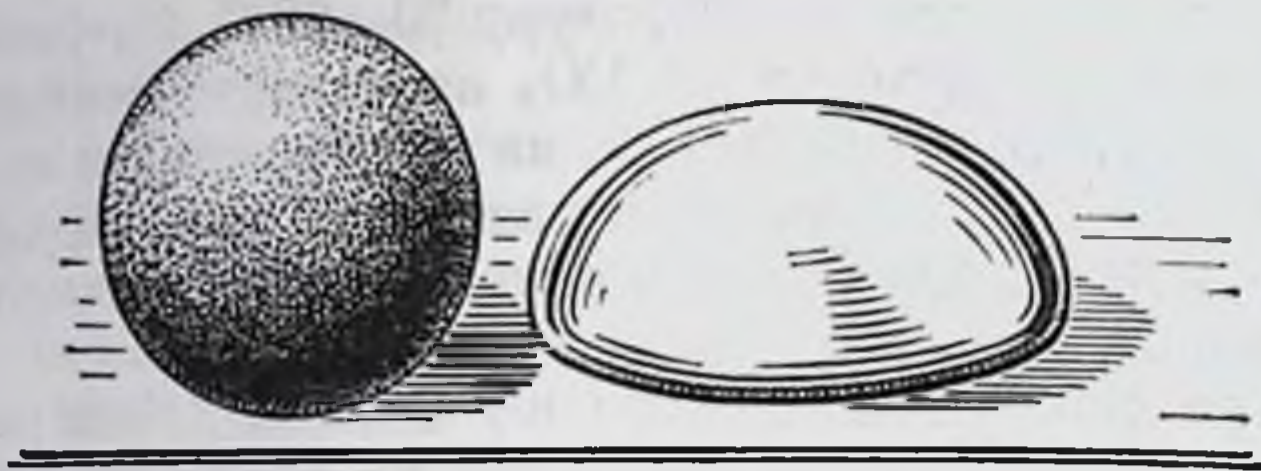


Рис. 44. Лежащая ртутная капля диаметром 5,5 мм. Верхняя часть по форме и размерам подобна ртутному мениску в электролизере. Слева — шарик диаметром 4 мм.

В случае малого диаметра камеры поверхность мениска имеет форму полушара с радиусом, равным радиусу капилляра, в случае большого диаметра — плоскую верхнюю часть и полутор по краям. Толщина такого «блина» равна корню квадратному из капиллярной постоянной (П. А. Ребиндер, П. Н. Владо-вец, 1965). В случае применяемой нами камеры («капилляра»), диаметр которой равен 5,5 мм, форма мениска сложная и ее площадь можно определить полуэмпирическим методом, применив прием моделирования.

Форма поверхности ртутного мениска в рабочей камере диаметром 5,5 мм приблизительно идентична форме верхней половины свободно лежащей капли ртути равного диаметра и поверхностного натяжения.

Исходя из этого был сфотографирован вид сбоку лежащей ртутной капли в сыворотке крови при наложении потенциала 1,375 В относительно хлорсеребряного электрода при температуре 37°C (рис. 44). Как показал последующий графический анализ фотографии контура поверхности ртутного мениска, он оказался с точностью $\leq 1\%$ аналогичным эллипсоиду вращения вокруг вертикально расположенной малой оси. Поэтому площадь поверхности такого катода можно вычислить по формуле поверхности эллипсоида (Г. М. Фихтенгольд, 1926).

$$S = \pi a \left(a + \frac{b^2}{2c} \ln \frac{a+c}{a-c} \right), \quad (1)$$

где: a — длина большой полуоси; b — высота малой полуоси; c — линейный эксцентриситет ($c = \sqrt{a^2 - b^2}$). Определение параметров ртутного мениска в электролизере диаметром 5,5 мм позволило получить следующие величины: $a = 0,275$ см, $b = 0,193$ см, $c = 0,196$ см. Полная площадь мениска, вычисленная по формуле (1), составляет 0,38 см². Однако эффективная поверхность мениска, естественно, будет меньше, так как частично экранируется магнитной мешалкой и стенками камеры на периферии. Оценить теоретически эффект экранирования, очевидно, очень трудная задача. Поэтому в дополнение к геометрическому анализу поверхности натяжения должна быть

экспериментально определена эффективная площадь катода S . Для экспериментального определения эффективной площади надо заполнить рабочую камеру физиологическим раствором, насыщенным воздухом, и поместить в нее магнитную мешалку, затем измерить силу диффузионного тока через точно известное время после включения поляризации без вращения магнитной мешалки. Зная $[O_2]$ и число электронов n , по формуле линейной диффузии можно вычислить эффективную площадь катода:

$$S = \frac{I_d}{nF [O_2]} \sqrt{\pi t / D_{O_2}} \quad (2)$$

Приводим результаты вычисления по формуле (2) площади катода электролизера (диаметр 5,5 мм) по данным нестационарной диффузии кислорода в 0,15М растворе NaCl, насыщенном воздухом, при температуре 33°C ($E=1,375$ В, $n=4,0$). Известно, что при данной солености и температуре $[O_2]=2,02 \cdot 10^{-7}$ М/см³ (Г. А. Мишина и др., 1961), а коэффициент диффузии $D_{O_2}=3,04 \cdot 10^{-5}$ см²/с (И. М. Эпштейн, 1967) (табл. 68).

Таблица 68

Определение эффективной площади ртутного мениска-катода (среднее из 10 измерений)

	Время после включения поляризации (с)			
	5	10	15	20
Сила тока, мкА	37,0	25,6	20,8	18,5
Вычисленная по формуле (2) площадь катода, см ²	0,342	0,334	0,334	0,342
Статистические показатели	$S = 0,34 \pm 0,005$			$\sigma = \pm 0,009$

Если принять в качестве истинной экспериментально полученную величину эффективной площади катода ($S=0,34$ см²), то, учитывая предыдущий результат, эффект экранирования составит 11,5%, что представляется величиной реальной.

С помощью цветной метки можно наблюдать, что во время вращения магнитной мешалки вместе с ней вокруг вертикальной оси камеры вращается и ртутный мениск. При этом заключенный в рабочую камеру столбик исследуемой крови, расположенный между неподвижной крышкой камеры и ее цилиндрической стенкой с одной стороны и вращающимся мениском с другой, как бы закручивается, обеспечивая необходимое конвекционное размешивание пробы.

Ртутная поверхность катода, на которой благодаря поляризации поддерживается $pO_2=0$, диффузионным путем отбирает кислород из тонкого слоя прилегающей крови с такой скоростью,

Результаты исследования потребления кислорода кулонометрической ячейкой при электролизе физиологического раствора, сыворотки крови, крови с MtHb и крови с HbO₂

№ п/п	Состав пробы, уравновешенной с газовой смесью «воздух + CO ₂ » (pCO ₂ 40 мм рт. ст.)	Время полуреакции (с)	Константа скорости потребления O ₂ ячейкой, K (с ⁻¹)	Сила предельного тока I (мкА)		Наблюдаемое количество электричества, $Q = \frac{I}{K}$ (Кул)	Теоретически ожидаемое количество электричества, Q (Кул)
				в начале процесса	при pO ₂ = 27 мм рт. ст.		
1	Физиологический раствор ($\eta = 0,007$ Па)	15,5	$4,3 \cdot 10^{-2}$	104,0	18,8	$24,2 \cdot 10^{-4}$	$26,0 \cdot 10^{-4}$
2	Сыворотка крови ($\eta = 0,0106$ Па)	25,0	$2,8 \cdot 10^{-2}$	69,5	12,5	$24,8 \cdot 10^{-4}$	$23,8 \cdot 10^{-4}$
3	Кровь с инактивированными эритроцитами [Mt Hb] = 15,0% ($\eta = 0,036$ Па)	87,5	$0,8 \cdot 10^{-2}$	20,5	3,7	$25,6 \cdot 10^{-4}$	$25,4 \cdot 10^{-4}$
4	Кровь с интактными эритроцитами [Hb] = 15% ($\eta = 0,036$ Па)	480	$1,46 \cdot 10^{-3}$	192	84,0	$1145 \cdot 10^{-4}$	$1178 \cdot 10^{-4}$

Примечание. В таблице приведены средние величины из 10 опытов. Объем ячейки 34 мм³, площадь катода 34 мм², скорость размешивания 500 об/мин, температура 37° С.

с какой кровью способна его отдавать. Размешивание обеспечивает непрерывное перемещение более сатурированных эритроцитов из толщи пробы к поверхности электрода, а обратно — десатурированных.

Сила предельного тока восстановления кислорода, содержащегося в пробе крови, как показывает опыт, находится в прямой зависимости от числа оборотов магнитной мешалки только до 500—600 об/мин; при дальнейшем увеличении скорости размешивания пробы предельный ток увеличивается незначительно, но при этом увеличивается опасность механического повреждения эритроцитов. Поэтому исследования крови следует проводить при оборотах не выше 550—700 об/мин.

В процессе электролиза количество кислорода, связанного пробой, непрерывно уменьшается и со временем может быть доведено почти до исчезающе малых величин.

Поляррографические токи, обусловленные восстановлением вещества, появляющегося в результате химической реакции диссоциации, протекающей вблизи поверхности электрода, называются кинетическими токами (Я. Гейровский, Я. Кута, 1965; С. Г. Майрановский, 1966). Такого рода ток образуется и при поляррографическом электролизе крови, содержащей оксигемоглобин. При электролизе крови, имеющей, например, $pO_2 = 27$ мм и $pCO_2 = 40$ мм рт. ст., в описанном выше устройстве сила предельного тока в 4—5 раз больше, чем при электролизе физиологического раствора, и в 20—25 раз больше, чем в крови с инактивированным гемоглобином, имеющей такую же величину парциального давления кислорода и CO_2 (табл. 69).

МЕТОД АНАЛИЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОЛИЗА КРОВИ

Процесс диссоциации оксигемоглобина, представляя собой разложение одной молекулы на две, с точки зрения химической кинетики относится к одномолекулярным реакциям первого порядка.

Диффузионные барьеры, преодолеваемые молекулой O_2 на ее пути из эритроцита к электроду, также обуславливают протекание электродного процесса по первому порядку.

Известен математический аппарат для исследования в замкнутой системе кинетики реакции подобного рода (Lingane, 1948) и представляется удобным попытаться применить его к изучению отдачи кровью кислорода на нашем приборе.

Скорость химической реакции первого порядка пропорциональна концентрации реагирующего вещества C . С другой стороны, сила предельного поляррографического тока восстановления кислорода пропорциональна концентрации последнего в растворе (Я. Гейровский, Я. Кута, 1965). Из работы Colman и Longmuir (1963) известно также, что между силой предельного тока восстановления кислорода в крови и величиной pO_2 существует линейная зависимость.

Поэтому кинетика восстановления кислорода в замкнутой ячейке может быть выражена через константу первого порядка $K_{пр}$, которая, как известно из химической кинетики, определяется выражением:

$$K_{пр} = \frac{\lg I_1/I_2}{0,43 (t_2 - t_1)}, \quad (3)$$

где: I_1 и I_2 — силы предельного тока (пропорциональные концентрациям растворенного кислорода) в момент времени t_1 и t_2 соответственно.

Общее количество электричества, израсходованное на электровосстановление всего электрореагирующего вещества, со-

держась в пробе (при условии, что величина $K_{пр}$ неизменна в течение всего процесса), вычисляют по формуле:

$$Q = \frac{I}{K_{пр}}. \quad (4)$$

С помощью приведенных формул можно производить обработку результатов измерения отдачи кровью кислорода на нашем приборе.

Например, определив общее количество электричества (в кулонах), затраченное на восстановление всего кислорода, содержащегося в пробе, можно по закону Фарадея определить кислородную емкость исследуемой крови. По величине $K_{пр}$ можно судить о скорости отдачи кровью кислорода.

Следует, однако, заметить, что сами по себе величины $K_{пр}$ имеют значение относительных величин и сравнение скоростей реакции диссоциации эритроцитов двух проб крови необходимо проводить при равной концентрации гемоглобина, на одном и том же приборе, в строго одинаковых условиях. Ниже будет изложен предлагаемый метод вычисления абсолютной кинетики диссоциации одного эритроцита по данным электролиза в нашей замкнутой камере с учетом параметров пробы и прибора.

При построении графиков кинетики отдачи кровью кислорода в координатах $\lg \frac{I_0}{I_t} - t$ обнаруживается, что они не представляют собою одной прямой линии, а состоят из отрезков, имеющих различные углы наклонов. Это свидетельствует о том, что константа скорости выхода кислорода из крови на различных этапах отдачи неодинакова.

Отсюда следует, что невозможно вычислить общее количество кулонов по первым минутам электролиза крови, используя лишь один раз уравнение (4). Поэтому кулонометрические расчеты при электролизе следует проводить, комбинируя метод графического интегрирования с методом расчета по кинетическим данным.

При кулонометрических измерениях электролиз крови следует вести до тех пор, пока сила диффузионного тока уменьшится до возможно меньших величин, например до 2—3% от первоначальной. Общее количество электричества, прошедшего через электролизер (эквивалентное количеству отданного кровью кислорода), может быть вычислено следующим методом.

Вычисление остатков кулонов может быть произведено из данных конца электролиза по формуле (4). Дальнейшее суммирование может производиться методом трапеции. С учетом того, что в первую минуту электролиза регистрация силы тока про-

изводится нами через каждые 10 с, а затем через 30 с, формула суммы трапеции получит следующий вид:

$$Q = 30 \left(\frac{I_0}{6} + \frac{I_{10}}{3} + \frac{I_{20}}{3} + \frac{I_{30}}{3} + \frac{I_{40}}{3} + \frac{I_{50}}{3} + \frac{2}{3} I_{60} + \right. \\ \left. + I_{90} + I_{120} + \dots + \frac{1}{2} I_{30 \cdot n} \right), \quad (5)$$

где I_0 — сила броскового тока в момент включения цепи; I_{10} , I_{20} , I_{30} , I_{40} , I_{50} , I_{60} — силы тока, регистрируемые в первую минуту электролиза; I_{90} , I_{120} и т. д. — силы тока, регистрируемые через 30 с. Суммирование по формуле (5) следует начинать с конца процесса. К числу $Q/30$ начинают последовательно прибавлять

$$\frac{1}{2} I_{30(n-1)} + I_{30(n-2)} + I_{30(n-3)} + \dots$$

Увеличивающуюся сумму пишут в таблице против суммируемых токов:

$$I_{30 \cdot n}, \quad I_{30(n-1)}, \quad I_{30(n-2)} \quad \text{и т. д.}$$

Дойдя до I_{60} , берут $2/3$, затем от токов I_{60} , I_{40} , I_{30} , I_{20} , I_{10} берут $1/3$, а от броскового тока I_0 берут $1/6$. Если силы тока выражались в микроамперах, то, умножив получившуюся сумму на 30 с, получаем общее количество микрокулонов. Прежде чем перейти к изложению практических приемов обработки данных полярографической кулонометрии крови, следует выяснить должное соотношение между количеством кислорода, содержащегося в пробе крови, и количеством электричества, необходимого для его электровосстановления.

КОЛИЧЕСТВО ЭЛЕКТРИЧЕСТВА, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА, СВЯЗАННОГО ГЕМОГЛОБИНОМ

Известно, что 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода. Так как 1 л кислорода весит 1,43 г, на восстановление одной молекулы O_2 идет 4 электрона, а на восстановление 1 г-экв идет 96 500 кулонов электричества, то нетрудно вывести следующую формулу зависимости количества электричества от объема ячейки электролизера и концентрации активного гемоглобина в пробе крови при полном извлечении O_2 из крови, гемоглобин которой насыщен кислородом на 100%:

$$q_1 = 231 \cdot V \cdot [Hb], \quad (6)$$

где q_1 — количество электричества (мккулоны); V — объем ячейки электролизера (mm^3); $[Hb]$ — концентрация активного гемоглобина крови (%).

КОЛИЧЕСТВО ЭЛЕКТРИЧЕСТВА, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА, ФИЗИЧЕСКИ РАСТВОРЕННОГО В ПРОБЕ КРОВИ

Если насыщение крови газовой смесью «воздух + 5,5% CO_2 » производится при температуре 37°C , то с учетом давления водяных паров, CO_2 и коэффициента растворимости кислорода в крови

$$q_2 = 37,4 \cdot V, \quad (7)$$

где q_2 — количество электричества (мккулоны); V — объем ячейки электролизера (мм^3).

Общее количество электричества, прошедшее при электролизе крови, будет равно

$$q = q_1 + q_2 - a - b, \quad (8)$$

где q_1 — количество электричества, затраченное на восстановление кислорода оксигемоглобина; q_2 — количество электричества, затраченное на восстановление физически растворенного кислорода; a — поправка на неактивную часть гемоглобина (метгемоглобин, сульфогемоглобин и др.); ее можно принять равной 1,5% от $[\text{Hb}]$ (М. С. Кушаковский, 1964); b — поправка на дыхание крови. За 20 мин на дыхание крови идет 1,5% содержащегося в ней O_2 (М. С. Кушаковский, 1964).

Проверка показала, что количество электричества, затраченное на восстановление всего кислорода, содержащегося в пробах, составило $94,0 \pm 0,39\%$ от теоретически ожидаемого, т. е. был недобор 6% кулонов, если исходить из кислородной емкости пробы крови и коэффициента Гюфнера (1,34 мл/г). По-видимому, причиной недобора электричества явилось некоторое недо насыщение кислородом гемоглобина крови при $p\text{CO}_2 = 40$ мм рт. ст. и присутствие некоторого количества неактивного гемоглобина.

Проверка точности кулонометрических изменений данным прибором была произведена путем многократного электролиза раствора 0,317% CdCl_2 в 0,1М KCl в камере объемом 32 мм^3 при потенциале — 1,3 В. По расчету на восстановление ионов кадмия и кислорода, растворенных в указанном объеме, требуется 0,1102 Ку. Получено $0,1057 \pm 0,00063$ Ку.

Как видим, здесь также наблюдается небольшой недобор электричества:

$$0,1102 - 0,1057 = 0,0045 (4,1\%).$$

Средняя квадратичная ошибка одного измерения при кулонометрическом восстановлении S^{++} составила $\pm 1,9\%$.

МЕТОД РАСЧЕТА КРИВЫХ „СКОРОСТЬ ВЫХОДА O_2 ИЗ ПРОБЫ — НАСЫЩЕНИЕ КИСЛОРОДОМ“ ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОЛИЗА КРОВИ

Кинетические кривые отдачи кровью кислорода, получаемые из опытов на нашем приборе, находятся в зависимости от ряда факторов, в том числе от объема электролитической ячейки и от концентрации гемоглобина.

Влияние указанных факторов может быть исключено, если из исходных $I-t$ -кривых строить кривые, например в координатах «количество кулонов, эквивалентное связанному кислороду в HbO_2 — сила тока», и при этом кулоны выражать в процентах. Подобные кривые внешне аналогичны диссоциационным кривым Баркрофта, которые обычно строятся при изучении дыхательной функции крови методом сатураторов.

Как указывалось, при электролизе насыщенной воздухом пробы крови происходит непрерывное диффузионное извлечение O_2 , сопровождаемое соответствующим снижением содержания связанного кислорода и величины pO_2 в пробе. О скорости выхода O_2 из исследуемой пробы крови можно судить по показанию гальванометра, включенного в цепь электролизера.

Если по оси абсцисс откладывать силу предельного тока, а по ординате — соответствующий ей процент оставшихся кулонов, которые пойдут на восстановление содержащегося в оксигемоглобине кислорода, то мы получим кривую, не зависящую ни от концентрации гемоглобина в пробе, ни от времени.

Связь подобных кривых с дыхательной функцией крови аналогична связи между дыхательной функцией крови и ее диссоциационной кривой. При этом в случае повышенной скорости отдачи кровью кислорода кривая наклоняется вправо, так как будут увеличены начальные токи восстановления кислорода, и наоборот — при пониженной скорости отдачи кислорода кривая наклонится влево, так как сила начальных токов будет уменьшена. Соответственно сродство крови (гемоглобина) к кислороду будет большим при большем наклоне кривой влево и меньшим при ее наклоне вправо.

Для построения графика скорости выхода O_2 из пробы в зависимости от ее насыщения кислородом в условиях нашего прибора необходимо провести электролиз насыщенной кислородом крови ($pCO_2=40$ мм рт. ст.) до минимальных значений pO_2 при потенциале, соответствующем восстановлению кислорода до воды.

Уменьшив на величину остаточного тока все показания микроамперметра, следует затем методом графического интегрирования определить количество электричества, прошедшее через электролизер при восстановлении всего связанного с кровью кислорода. Суммировать показания микроамперметра, помноженные на интервалы времени, следует начинать с цифр, соот-

ветствующих концу электролиза. Каждому значению силы предельного тока будет соответствовать определенная величина количества кулонов. Если полную сумму кулонов, прошедших за весь электролиз, принять за 100% кислорода, то легко построить график зависимости скорости выхода O_2 из пробы от концентрации HbO_2 в ней в условиях данного прибора.

Приводим пример построения такого графика, исходя из данных электролиза пробы крови в нашем приборе (табл. 70). Кровь — с оксалатом натрия, $[Hb]=11,0\%$, объем ячейки $16,7 \text{ мм}^3$, диаметр $5,5 \text{ мм}$, площадь катода $S=0,34 \text{ см}^2$, потенциал поляризации равен $-1,375 \text{ В}$ относительно насыщенного каломелевого электрода, помещаемая в ячейку прибора кровь насыщена воздухом, содержащим углекислый газ ($pCO_2=40 \text{ мм рт. ст.}$), температура 37°C , скорость вращения магнитной мешалки 700 об/мин .

При включении цепи (табл. 70, колонки 1 и 2) световой указатель микроамперметра $M=95$ дал отброс на 375 мкА , затем началось падение силы тока, темп которого уменьшался со временем.

В течение первой минуты сила тока регистрируется в колонке 2 через каждые 10 с , затем через 30 с . После 780 с электролиза прекратили регистрацию, выключили вращение магнитной мешалки и ведем дальше электролиз в течение $5-10 \text{ мин}$ без перемешивания. Установившуюся силу тока (2 мкА) принимаем за остаточный ток. Затем переписываем всю колонку 2 с вычетом $2,0$ из каждой цифры и получаем колонку 3. На основании данных колонки 3 вычисляем по закону Фарадея эквивалентную скорость выхода O_2 из пробы крови в расчете на 1 см^2 площади катода в каждый регистрируемый нами момент электролиза ($F=96\,500$, $n=4$). Результаты выражаем в миллилитрах $O_2/\text{см}^2/\text{с}$ и заносим в колонку 4. Далее находим значения $\lg \frac{I_0}{I_t}$, соответствующие величинам I_t колонки 3, принимая за I_0 силу тока через рассчитываемую из отношения $\frac{I_0}{I_1} = \frac{I_1}{I_2}$, где I_1 и I_2 — значения тока через 10 и 20 с после включения цепи, и заносим их в колонку 5. Эти величины необходимы для построения кинетического графика в координатах $\lg \frac{I_0}{I_t} - t$ и вычисления количества оставшихся микрокулонов по двум значениям силы тока: $8,5 \text{ мкА}$ (630 с) и $3,2 \text{ мкА}$ (780 с). Расчет «остатка» производим по формуле:

$$\frac{Q}{30} = \frac{0,43 \cdot I_3 \cdot t}{30 \left(\lg \frac{I_0}{I_4} - \lg \frac{I_0}{I_3} \right)} = \frac{0,43 \cdot 8,5 \cdot (5 \cdot 30)}{30 (1,920 - 1,494)} = 43,0. \quad (9)$$

Затем ведем графическое интегрирование путем последовательного суммирования снизу вверх колонки 3 вплоть до

Таблица 70

Обработка экспериментальных данных электролиза крови для построения кривой зависимости скорости выхода O_2 из пробы крови от $HbO_2\%$

Время от начала электролиза (с)	Сила тока 10^{-4} А	Сила тока с поправкой на остаточный ток 10^{-4} А	Скорость выхода O_2 на пробы 10^{-4} $\frac{млO_2}{см^2 с}$	$lg \frac{I_2}{I_1}$	Эквивалентное содержание O_2 в пробе $30 \cdot 10^{-4}$ Ку	% HbO_2
1	2	3	4	5	6	7
Момент включения	375	373 (265)	63,5	0,000	1387,8	100%
10	213	211 (I_1)	35,8	0,100	1325,6	95,5
20	170	168 (I_2)	28,6	0,198	1255,2	90,5
30	155	153	26	0,238	1199,2	86,5
40	143	141	24	0,274	1148,2	82,8
50	133	131	22,2	0,306	1101,2	79,5
60	128	126	21,4	0,322	1057,5	76,2
90	113	111	18,8	0,378	973,5	70,3
120	100	98	16,7	0,432	862,5	62,3
150	90	88	15	0,479	764,5	55,2
180	82	80	13,6	0,520	676,5	48,8
210	76	74	12,6	0,554	596,5	43,2
240	69	67	11,4	0,596	522,5	37,7
270	63	61	10,4	0,638	455,5	32,2
300	57	55	9,3	0,682	394,5	28,5
330	52	50	8,5	0,724	339,5	24,5
360	46	44	7,5	0,779	289,5	20,9
390	42	40	6,8	0,820	245,5	18,4
420	39	37	6,3	0,856	205,5	14,8
450	37	35	5,9	0,880	168,5	12,1
480	30	28	4,8	0,950	133,5	9,6
510	23	21	3,6	1,100	105,5	7,6
540	19	17	2,9	1,193	84,5	6,2
570	15,5	13,5	2,3	1,292	67,5	4,9
600	13	11	1,9	1,382	54,0	3,9
630	10,5	8,5 (I_3)	1,4	1,494	43,0	3,1
660	8,7	6,7	1,14	1,598	↑	↑
690	7,5	5,5	0,93	1,683	↑	↑
720	6,5	4,5	0,78	1,770	↑	↑
750	5,7	3,7	0,63	1,855	↑	↑
780	5,2	3,2 (I_4)	0,55	1,920	↑	↑
$t \rightarrow \infty$	2,0	0	0	∞	0	0

цифры 111 включительно. Далее, в связи с тем что при регистрации силы тока происходила перемена интервалов с 10 с на 30 с, к образующейся сумме добавляем не 126, а $\frac{2}{3}$ от 126, т. е. 84. Далее добавляем по $\frac{1}{3}$ от 131, 141, 153, 168 и 211, так как регистрация их производилась через 10 с. От цифры первоначального отброса берется ее шестая часть, т. е. $373:6=62,2$.

Для того чтобы определить общее количество микрокулонов, эквивалентное содержащемуся в оксигемоглобине кисло-

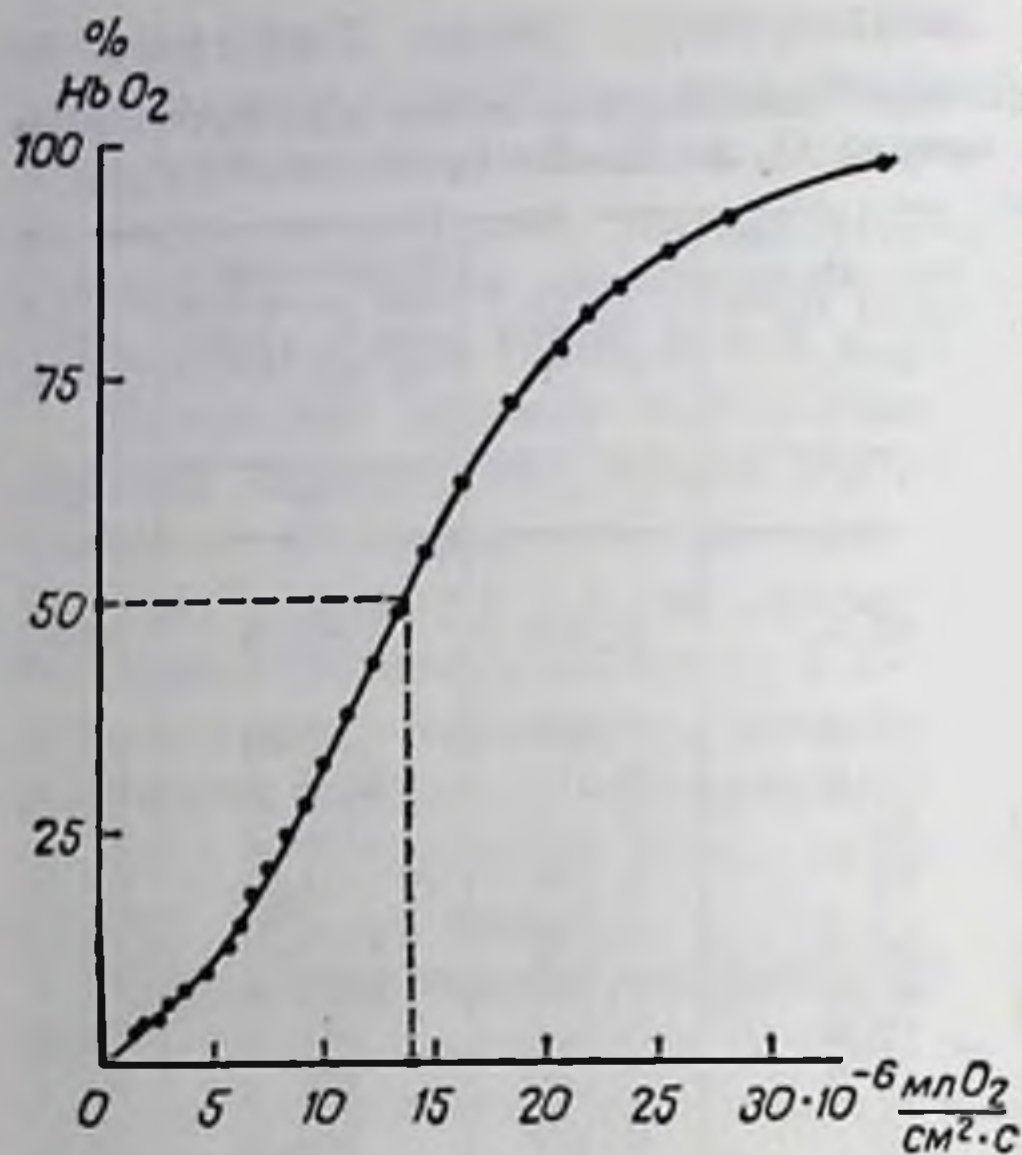


Рис. 45. Кривая зависимости „скорость выхода O_2 из пробы крови — насыщение пробы кислородом“, построенная по данным табл. 3.

По оси абсцисс — скорость выхода O_2 из пробы в $10^{-6} \frac{\text{мл } O_2}{\text{см}^2 \cdot \text{с}}$; по оси ординат — $\text{HbO}_2(\%)$.

роду, необходимо цифру 1387,8 в колонке 6 умножить на 30 с, т. е. на основной интервал, принятый при регистрации силы тока в колонке 3. Помножив любое число в колонке 6 на 30, мы получим соответствующее ему количество микрокулонов, эквивалентное количеству кислорода в данный момент времени.

Для построения кривой зависимости скорости выхода O_2 из пробы крови от процента HbO_2 достаточно цифру 1387,8 принять за 100% оксигемоглобина (в данном примере для простоты мы пренебрегаем количеством физически растворенного кислорода в пробе крови). Колонка 7 заполняется соответствующими значениями процента HbO_2 . Руководствуясь полученной таблицей, по абсциссе откладываем величины скорости выхода O_2 из пробы крови (колонка 4), а по ординате — процент HbO_2 из колонки 7 (рис. 45).

Исходя из табл. 70, можно построить также и другой кинетический график в координатах $\lg \frac{I_0}{I_t} - t$, который показывает, насколько процесс выхода O_2 из пробы крови соответствует реакции первого порядка.

Как видно из такого графика (рис. 46), после первой минуты электролиза реакция протекает по первому порядку, при этом на 7,5-й минуте наблюдается перемена константы процесса (при 15% HbO_2) с $K'_{\text{пр}} = 3,36 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ на $K''_{\text{пр}} = 7,75 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$. Что касается характера реакции в первую минуту электролиза, то, как показывает графический анализ, она протекает по второму порядку. Подобные перемены как порядка реакции в начале процесса, так и величины константы в ходе экстракции O_2 из пробы крови наблюдаются в большинстве случаев при исследовании

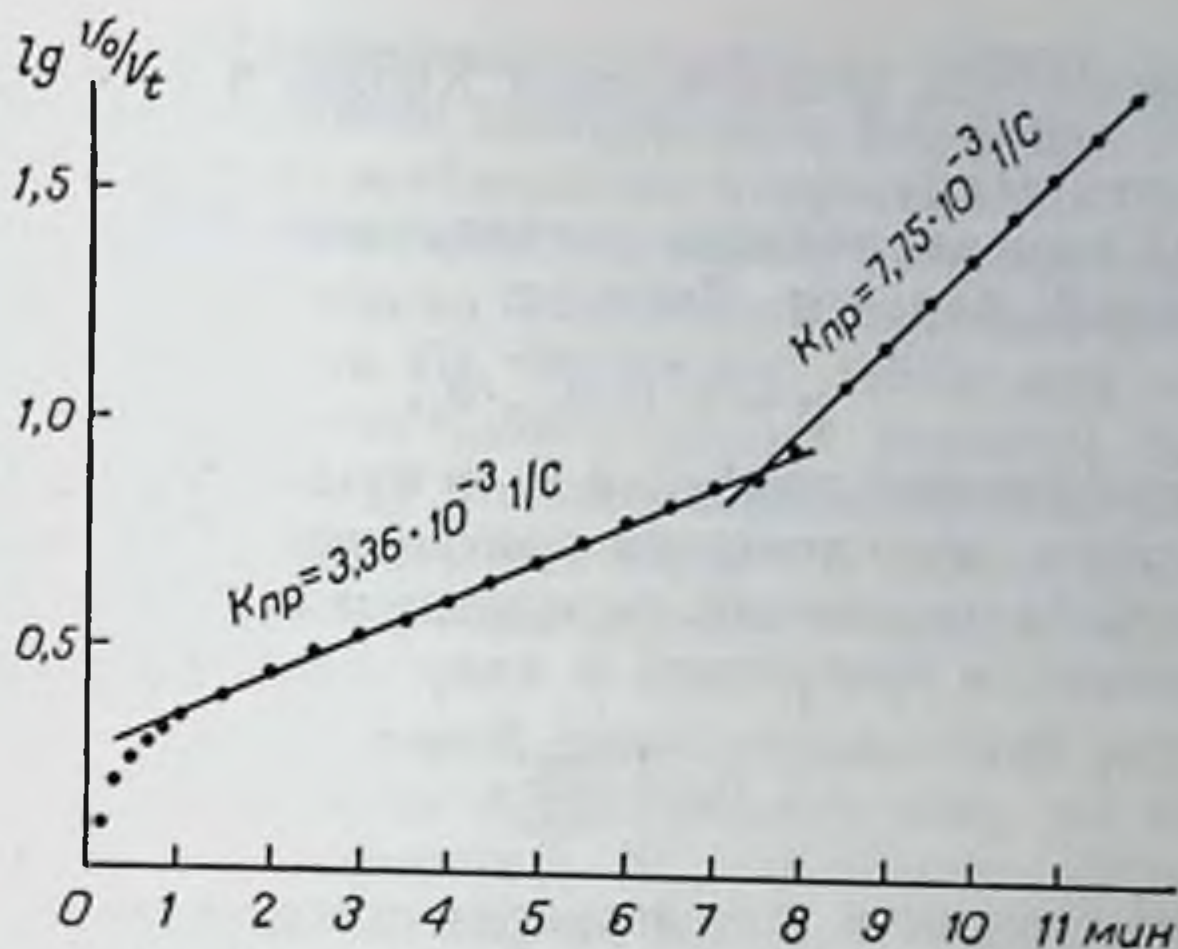


Рис. 46. Кинетическая кривая отдачи пробой крови кислорода, построенная по данным табл. 3.

По оси абсцисс — время в минутах; по оси ординат — величина I_0/I_t .

довании как крови людей, так и ряда животных; величины констант, положение «излома», а также их количество имеют индивидуальный характер. Это обстоятельство вынуждает нас при определении израсходованного количества электричества проводить графическое интегрирование почти всего процесса электрохимической экстракции кислорода из пробы.

Если константа скорости реакции сохранялась постоянной в течение всего процесса, то его можно было бы не доводить до конца, а количество электричества вычислять по начальным минутам электролиза. Ход анализа экспериментальных данных, содержащихся в табл. 70, должен привести нас к определению константы скорости диссоциации эритроцита ($K_{эр}$) и затем к определению половинного времени диссоциации эритроцита ($T_{1/2}$). Для приближенного вычисления $K_{эр}$ можно воспользоваться концепцией реакционного слоя по Визнеру (Wiesner, 1947) в сочетании с методом решения деполяризационной задачи с предшествующей химической реакцией первого порядка по Ганушу (Hanus, 1954).

Рассматривая по Ганушу градиент концентрации молекулярного кислорода у электрода, на поверхности которого с высокой скоростью протекает процесс электрохимического восстановления O_2 , можно написать:

$$\left(\frac{d [O_2]}{dx} \right)_{x=0} = \frac{[O_2]_{\mu}}{\mu} = \frac{[HbO_2]_{\mu}}{n^2 \sigma_1 \cdot \mu}, \quad (10)$$

где $[O_2]_{\mu}$ — концентрация O_2 на обращенной к раствору стороне реакционного слоя (M/cm^3); σ_1 — концентрационная константа равновесия, определяемая как отношение концентраций

в пробе; $\sigma = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{O}_2]}$; n^1 — константа Хилла; μ — толщина реакционного слоя (см.).

С другой стороны, толщина реакционного слоя определяется по уточненной формуле Визнера:

$$\mu = \sqrt{D/K_{\text{эр}}} \cdot \sigma_2, \quad (11)$$

где D — коэффициент диффузии O_2 в пробе ($\text{см}^2/\text{с}$); $K_{\text{эр}}$ — константа скорости деоксигенации эритроцита, $1/\text{с}$; σ_2 — кинетическая константа равновесия, определяемая как отношение скорости оксигенации эритроцита к скорости его деоксигенации:

$$\sigma_2 = \frac{K_{\text{окс}}}{K_{\text{эр}}}.$$

Значение градиента концентрации электрически активной формы деполаризатора (в нашем случае кислорода), выражаемого формулой (10), определяет по Ганушу величину кинетического тока:

$$I_{\text{к}} = nFS D \frac{[\text{O}_2]_{\mu}}{\mu}. \quad (12)$$

Учитывая выражение (11), получаем:

$$I_{\text{к}} = nFS [\text{O}_2] \sqrt{D\sigma_2 K_{\text{эр}}} \quad (13)$$

или

$$I_{\text{к}} = nFS \frac{[\text{HbO}_2]}{n^1\sigma_1} \sqrt{D\sigma_2 K_{\text{эр}}}. \quad (14)$$

В дальнейшем мы будем пользоваться в основном формулой (13). Информацию о величине $[\text{O}_2]$ можно получить из литературы или измеряя $p\text{O}_2$ в пробе крови с помощью вспомогательного электрода (рис. 43).

Для проверки формулы (13) вычислим величину $[\text{O}_2]$ в момент полунасыщения пробы крови человека. Дано: $I_{\text{к}} = 84 \cdot 10^{-6}$ А; $n=4$; $F=96\,500$; $S=0,34$ см^2 ; $D=1,4 \cdot 10^{-5}$ $\text{см}^2/\text{с}$; $\sigma=1,2$ (Mochizuki, 1966); $K_{\text{эр}}=20,5$ с^{-1} (Lawson e. a., 1962).

$$[\text{O}_2] = \frac{I_{\text{к}}}{nFS \sqrt{D\sigma_2 K_{\text{эр}}}} = \frac{84 \cdot 10^{-6}}{4 \cdot 96500 \cdot 0,34 \sqrt{1,4 \cdot 10^{-5} \cdot 1,2 \cdot 20,5}} = 3,45 \cdot 10^{-8} \text{ М/см}^3.$$

Наши измерения в момент полунасыщения пробы дали величину $P_{50} = 27,3 \pm 0,38$ мм рт. ст., что при 37°C соответствует концентрации кислорода $3,3 \cdot 10^{-8}$ М/см³. Как мы видим, различие составляет всего лишь +4,5%. По литературным данным, P_{50} крови человека в норме равно 26—27 мм рт. ст.

Формула (13) отражает кинетику деоксигенации эритроцита ввиду того, что кинетический ток лимитирован не скоростью доставки эритроцитов из объема суспензии в реакционный слой, а только скоростью их реакции в этом слое.

Поскольку диффузионное поступление эритроцитов в реакционный слой исключено (коэффициент диффузии эритроцитов порядка 10^{-16} см²/с), необходимая скорость поступления эритроцитов из пробы обеспечивается только их конвективным переносом. Этот вывод можно подкрепить данными физико-химической гидродинамики (В. Г. Левич, 1959); при этом можно показать, что скорость конвективного переноса эритроцитов по нормали к электроду благодаря применяемому энергичному перемешиванию пробы достаточна и что регистрируемый кинетический ток в основном лимитирован скоростью деоксигенации эритроцитов.

Поскольку применяемый гидродинамический режим обеспечивает протекание чисто кинетического тока, то по величине последнего можно вычислить $K_{эр}$, пользуясь формулой (13).

Однако формула (13) еще не может служить окончательным расчетным выражением для вычисления $K_{эр}$ ввиду того, что не учитывает функциональную кислородную емкость пробы крови и перемены $K_{пр}$, наблюдаемые в процессе полной деоксигенации пробы. Поэтому в расчетные формулы должны быть включены величины $K_{пр}$, определяемые из кинетических графиков деоксигенации пробы крови, представленной в полулогарифмических координатах. Как уже отмечалось, такие графики не представляют собой одной прямой линии, а состоят из отрезков, имеющих различные углы наклонов. Это свидетельствует о том, что константы скорости выхода кислорода из крови на различных этапах отдачи неодинаковы и, следовательно, требуется раздельное определение $K_{эр}$ на всех этапах деоксигенации. По-видимому, $K_{эр}$ находится в зависимости от уровня насыщения крови кислородом, как это уже отмечалось в литературе (Roughton e. a., 1949).

Для вычисления $K_{эр}$ на различных этапах отдачи кислорода по данным кинетики деоксигенации пробы крови в электролизере будем исходить из основного уравнения кулонометрии:

$$Q = \frac{1}{K_{пр}} (I_1 - I_2), \quad (4a)$$

где Q — количество электричества, затраченное на восстановление кислорода в замкнутой камере (Ку); $K_{пр}$ — экспериментальная константа скорости деоксигенации (с⁻¹); $(I_1 - I_2)$ — разность в силах тока, взятых при одной $K_{пр}$. Будем вести рассуждения для некоторой разности токов, т. е.

$$I_1 - I_2 = \Delta I.$$

Для левой части уравнения (4a) справедливо выражение:

$$Q = nFV_{яч} - \frac{1}{n^1} ([\text{HbO}_2]_{(1)} - [\text{HbO}_2]_{(2)}), \quad (15)$$

где $V_{яч}$ — объем кулонометрической ячейки (см³); $[\text{HbO}_2]_1$ —

$[\text{HbO}_2]_2$ — разность концентраций оксигемоглобина в ячейке, соответствующая силам тока I_1 и I_2 ; n' — константа Хилла. Для правой части уравнения (4а) справедливо выражение в соответствии с уравнением (14):

$$Q = \frac{1}{K_{\text{пр}}} n' F S_{\text{яч}} \left(\frac{[\text{HbO}_2]_{(1)} - [\text{HbO}_2]_{(2)}}{n' \sigma_1} \right) \cdot \sqrt{DK_{\text{эр}} \sigma_2}, \quad (16)$$

откуда

$$K_{\text{пр}} = \frac{S_{\text{яч}}}{\sigma_1 V_{\text{яч}}} \sqrt{DK_{\text{эр}} \sigma_2} \quad (17)$$

или

$$K_{\text{пр}} = \frac{[\text{O}_2]}{[\text{HbO}_2]} \cdot \frac{S_{\text{яч}}}{V_{\text{яч}}} \sqrt{DK_{\text{эр}} \sigma_2}. \quad (18)$$

Произведем проверку уравнения (18), т. е. вычислим, какова должна быть величина $K_{\text{пр}}$, например, в момент полунасыщения пробы крови здорового человека.

Дано: $[\text{Hb}] = 11,0\%$; $p\text{O}_2 = 27$ мм рт. ст.; $[\text{O}_2] = 3,3 \cdot 10^{-8}$ М/см³; $[\text{HbO}_2]_{1/2} = 3,25 \cdot 10^{-6}$ М/см³; $S_{\text{яч}} = 0,34$ см²; $V_{\text{яч}} = 0,0167$ см³; $D = 1,4 \cdot 10^{-5}$ см²/с; $K_{\text{эр}} = 20,5$ с⁻¹ (Lawson e. a., 1962); $\sigma_2 = 1,2$ (Mochizuki, 1966).

$$K_{\text{пр}} = \frac{3,3 \cdot 10^{-8} \cdot 0,34}{3,25 \cdot 10^{-6} \cdot 0,0167} \sqrt{1,4 \cdot 10^{-5} \cdot 20,5 \cdot 1,2} = 3,8 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}.$$

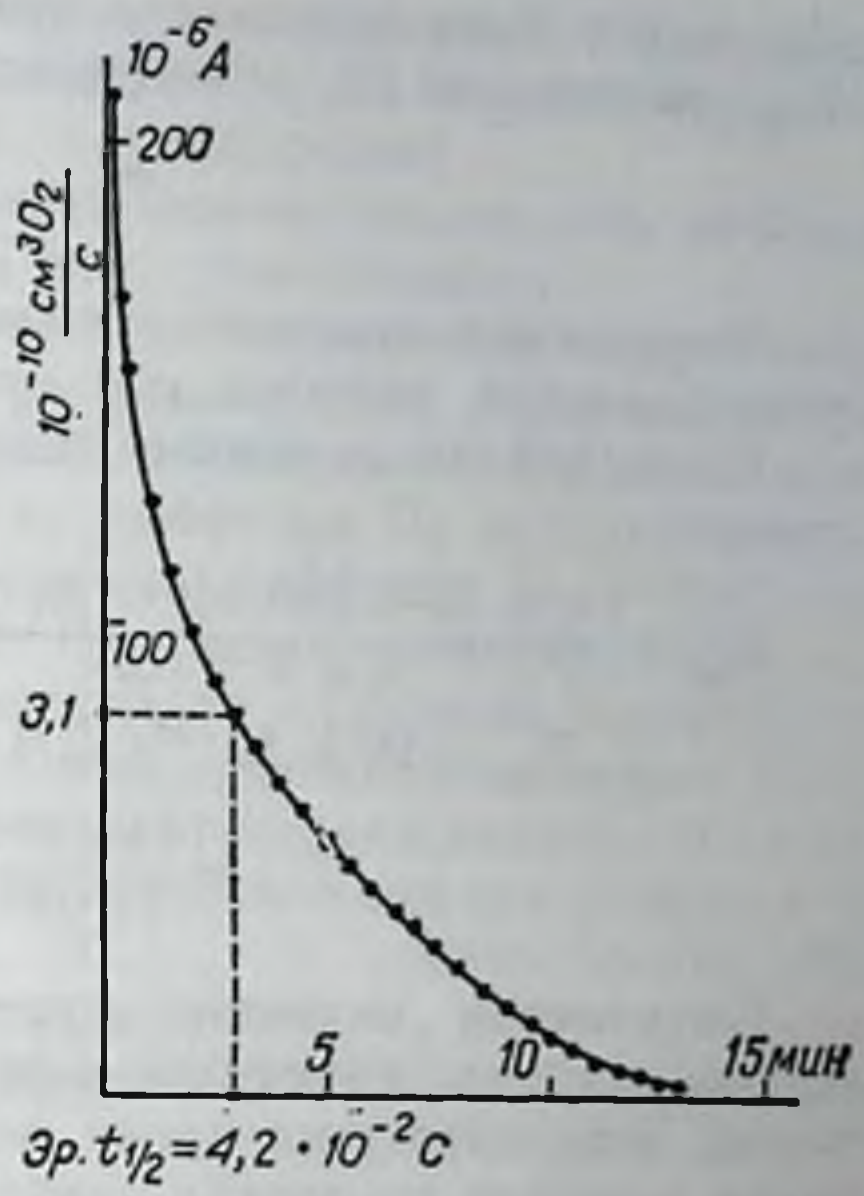
В опыте же средняя экспериментальная константа оказалась равной $3,40 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ (см. рис. 4б). Следовательно, уравнение (18) достаточно правильно моделирует процесс и может быть использовано для анализа параметров кинетики электролиза пробы крови в устройстве, описанном выше. Оно может быть использовано, в частности, для определения $K_{\text{эр}}$. Определив $K_{\text{пр}}$, соответствующее, например, моменту полунасыщения пробы по графику в полулогарифмических координатах, измерив величину $p\text{O}_2$, зная температуру, концентрацию гемоглобина в пробе, геометрию рабочей камеры, коэффициент диффузии кислорода в крови [в цельной крови при $\text{Hb} = 15\%$ $D = 1,1 \cdot 10^{-5}$ см²/с (Thews, 1960), а в разбавленной до $\text{Hb} = 10\%$ $D = 1,4 \cdot 10^{-5}$ см²/с и величину σ_2 [близка к единице; по данным Mochizuki (1964), $\sigma_2 = 1,2$], нетрудно вычислить $K_{\text{эр}}$. Далее в соответствии с целью исследования возникает задача построения графика деоксигенации в бескислородной среде одного среднего эритроцита исследуемой пробы крови.

Этот график необходимо построить в координатах «время — скорость выхода O_2 из эритроцита», причем время должно быть выражено в секундах, а скорость выхода O_2 — в миллилитрах O_2 в 1 с.

Очевидно, что искомая кривая должна быть геометрически подобна кривой деоксигенации всей пробы крови. Задача, сле-

Рис. 47. Кинетическая кривая отдачи O_2 пробой крови и одним эритроцитом.

По оси абсцисс: верхняя шкала — время деоксигенации пробы в минутах; нижняя — время деоксигенации эритроцита в 10^{-2} с. По оси ординат: правая шкала — скорость выхода O_2 из пробы в микроамперах; левая шкала — скорость выхода O_2 из эритроцита в 10^{-10} см³ O_2 /с.



довательно, сводится к нахождению масштаба шкал обеих координат.

Для этого вычерчивают $I-t$ -кривую деоксигенации пробы крови; данные берут из колонок 1 и 3 табл. 70 (может быть использована $I-t$ -кривая записи процесса на самописце-полярографе).

На кривой наносят точку полунасыщения и ее координаты (рис. 47). Зная $K_{эр}$, определяют скорость выхода O_2 из эритроцита по формуле:

$$V_{эр} = Q_{1/2} \cdot K_{эр}, \quad (19)$$

где $V_{эр}$ — скорость выхода O_2 из эритроцита (мл O_2 /с); $Q_{1/2}$ — содержание O_2 в одном эритроците при полунасыщении (мл O_2); $K_{эр}$ — константа скорости деоксигенации эритроцита ($с^{-1}$).

Величину $Q_{1/2}$ определяют обычным методом измерения гемоглобина в одном эритроците, количество которого, выраженное в граммах, умножают на коэффициент Гюфнера — 1,34. Она обычно колеблется в незначительных пределах и у людей в среднем составляет $19,4 \cdot 10^{-12}$ мл O_2 .

Следовательно,

$$V_{эр} = 19,4 \cdot 10^{-12} \cdot K_{эр}. \quad (20)$$

Полученная величина $V_{эр}$ соответствует скорости деоксигенации эритроцита в момент его полунасыщения кислородом и определяет собой масштаб шкалы на ординате графика деоксигенации; эта шкала наносится в левой стороне ординаты (рис. 47).

Для определения времени полуреакции эритроцита ($T_{1/2}$) исходим из того, что левая половина площади под кривой $V_{эр}-t$ равна:

$$T_{1/2} = \frac{Q_{1/2}}{V_{эр}}. \quad (21)$$

$V_{\text{ср}}$ может быть определена графическим методом. Определив $V_{\text{ср}}$, вычисляем $T_{1/2}$ в секундах:

$$T_{1/2} = \frac{Q_{1/2}}{V_{\text{ср}}} \quad (21a)$$

Полученную величину откладываем на абсциссе и тем самым устанавливаем масштаб оси времени.

Итак, исходя из данных табл. 70 и графика на рис. 47, получаем:

$$K_{\text{эп}} = \left(\frac{3,36 \cdot 10^{-3} \cdot 3,25 \cdot 10^{-6} \cdot 1,67 \cdot 10^{-2}}{3,3 \cdot 10^{-8} \cdot 0,34} \right)^2 \cdot \frac{1}{1,4 \cdot 10^{-6} \cdot 1,2} = 15,9 \text{ с}^{-1};$$

$$V_{\text{эп}} = 19,4 \cdot 10^{-12} \cdot 15,9 = 3,1 \cdot 10^{-10} \text{ мл } O_2/\text{с};$$

$$T_{1/2} = \frac{19,4 \cdot 10^{-12}}{4,6 \cdot 10^{-10}} = 0,042 \text{ с.}$$

Полученная величина времени полуреакции эритроцита одного человека находится в соответствии с данными ряда авторов, исследовавших время полудиссоциации эритроцита методом слияния суспензии эритроцитов с раствором гидросульфита в условиях, близких к физиологическим: 0,034 с (Lawson e. a., 1962), 0,010—0,016 с (Staub e. a., 1961), 0,05 с (Mochizuki, 1966).

Сравнительные исследования проб крови могут быть ограничены или получением величины I_{50} , или, в лучшем случае, величины времени полуреакции эритроцита $T_{1/2}$. Этого достаточно для оценки функционального состояния крови как переносчика кислорода. Однако могут возникнуть задачи углубленного анализа причин обнаруживаемых отклонений крови от функциональной нормы. Представляют определенный интерес механизмы, регулирующие дыхательную функцию эритроцита.

В последние годы в целлюлярной физиологии развиваются новые подходы, основанные на регулирующей роли биологических мембран. Это направление, в частности, находит свое приложение и в проблемах дыхательной функции крови. По-видимому, кинетика обратимой реакции эритроцита с кислородом может быть описана количественно через барьерную функцию его цитоплазматической мембраны.

Так, например, Roughton (1964), исследуя факторы, определяющие скорость поглощения кислорода эритроцитами, нашел новый параметр (λ), позволяющий оценить долю диффузионного сопротивления мембраны эритроцита. Экспериментальные исследования привели его к выводу, что коэффициент диффузии кислорода в мембране эритроцита составляет 0,017 коэффициента диффузии кислорода в 35% растворе белка (последний принят равным $10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$).

Иными словами, по данным этого автора, коэффициент диффузии O_2 в мембране эритроцита ($D_{\text{мембр}}$) составляет $1,7 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$.

Способна ли такая величина коэффициента диффузии мембраны, с учетом ее толщины ($\sigma = 7-10$ нм), лимитировать кинетику обмена эритроцита с кислородом?

Покажем, что данный процесс можно исследовать методом моделирования и ответить на него утвердительно.

Представим себе эритроцит, характеризуемый следующими параметрами: $V_{\text{эр}}$ — объемом эритроцита (см^3), $S_{\text{эр}}$ — площадью его (см^2), δ — толщиной биомолекулярного слоя липидов в мембране (см), D — коэффициентом диффузии O_2 внутри эритроцита ($\text{см}^2/\text{с}$), $D_{\text{мембр}}$ — коэффициентом диффузии O_2 в мембране ($\text{см}^2/\text{с}$), $[\text{O}_2]_i$ — концентрацией O_2 внутри эритроцита ($\text{М}/\text{см}^3$), $[\text{O}_2]_{\text{нар}}$ — концентрацией кислорода на наружной поверхности эритроцита ($\text{М}/\text{см}^3$), $[\text{HbO}_2]_{\text{эр}}$ — концентрацией активного HbO_2 в эритроците ($\text{М}/\text{см}^3$), n' — степенью агрегации молекул гемоглобина, $K_{\text{эр}}$ — константой скорости деоксигенации эритроцита (с^{-1}). Принимаем, что $D_{\text{эр}} \gg D_{\text{мембр}}$, $[\text{O}_2]_{\text{нар}} = 0$, деоксигенация эритроцита проходит только путем диффузии O_2 через мембрану. При этих условиях скорость диффузионного выхода массы O_2 из эритроцита будет равна:

$$\frac{dm}{dt} = - D_{\text{мембр}} \cdot S_{\text{эр}} \frac{[\text{O}_2]}{\sigma}. \quad (22)$$

Данный процесс будет сопровождаться соответствующей скоростью уменьшения концентрации O_2 в эритроците:

$$\frac{dc}{dt} = - K_{\text{эр}} \cdot [\text{O}_2]_i. \quad (23)$$

Умножив обе части уравнения (23) на $V_{\text{эр}}$, получим количество молей O_2 , убывающих из эритроцита, выраженное через $K_{\text{эр}}$:

$$\frac{dc}{dt} \cdot V_{\text{эр}} = - K_{\text{эр}} [\text{O}_2]_i \quad (24)$$

или

$$\frac{dm}{dm} = - K_{\text{эр}} [\text{O}_2]_i \cdot V_{\text{эр}}. \quad (25)$$

Левые части уравнений (24) и (25) равны; приравняв их правые части, получим выражение для $K_{\text{эр}}$ применительно к модели эритроцита, содержащего только физически растворенный кислород:

$$K_{\text{эр}} = \frac{S_{\text{эр}} \cdot D_{\text{мембр}}}{\delta \cdot V_{\text{эр}}}. \quad (26)$$

Если же объем эритроцита содержит раствор оксигемоглобина, диссоциирующего по уравнению $\text{HbO}_2 \rightleftharpoons \text{Hb} + \text{O}_2$, которое характеризуется определенной константой равновесия σ , причем из эритроцита диффундирует только растворенный кислород, то это, при условии равенства градиентов $\frac{[\text{O}_2]_i}{\delta}$ в мембране, равнозначно увеличению объема $V_{\text{эр}}$ на величину отношения

$[\text{HbO}_2]/n'[\text{O}_2]_i$; при сохранении остальных параметров. В этом случае формула (26) примет вид:

$$K_{\text{эр}} = \frac{S_{\text{эр}} \cdot D_{\text{мембр}}}{\delta \cdot V_{\text{эр}} \left(\frac{[\text{HbO}_2]}{n'[\text{O}_2]_i} + 1 \right)} \quad (27)$$

Приводим расчет величины $K_{\text{эр}}$ эритроцита человека по формуле (27). Даны следующие величины параметров эритроцита человека: $S_{\text{эр}} = 150 \cdot 10^{-8} \text{ см}^2$ (Ponder, 1934); $D_{\text{мембр}} = 1,7 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$ (Roughton, 1964); $\delta = 1 \cdot 10^{-6} \text{ см}$ (Policard, 1970); $V_{\text{эр}} = 87 \cdot 10^{-12} \text{ см}^3$ (Wintrobe, 1956; Ponder, 1934; Tokashi, 1972); $\text{HbO}_2' = 1 \cdot 10^{-5} \text{ М/см}^3$ (Drastich, 1928); $n' = 2,48$ (С. Е. Северин, 1934); $[\text{O}_2]_i = 3,07 \cdot 10^{-8} \text{ М/см}$ (Гинецинский, 1947).

$$K_{\text{эр}} = \frac{150 \cdot 10^{-8} \cdot 1,7 \cdot 10^{-7}}{10^{-6} \cdot 87 \cdot 10^{-12} \left(\frac{10^{-5}}{2,48 \cdot 3,07 \cdot 10^{-8}} + 1 \right)} = 22,4 \text{ с}^{-1}.$$

Таким образом, формула (27) предсказывает величины $K_{\text{эр}}$, близкие к выявляемым в эксперименте. Нетрудно видеть, что формула (26) является частным случаем формулы (27). Так, если бы эритроцит был лишен активного гемоглобина и заполнен, например, раствором полностью инактивированного гемоглобина ($\text{HbO}_2 = 0$), то, согласно формуле (27), $K_{\text{эр}}$ была бы равна 3000 с^{-1} , а время полуреакции $T_{1/2} = 0,000235 \text{ с}$. Следовательно, расчет по формуле (27) показывает, что диффузионного сопротивления одной лишь оболочки эритроцита необходимо и достаточно для сообщения эритроциту свойственной ему кинетики деоксигенации, а также и оксигенации.

Значит, в первом (и достаточно хорошем) приближении эритроцит может быть представлен в виде замкнутого диффузионно-мембранного обменника. Формула (27), определяющая константу скорости его взаимодействия с кислородом, представляет собой функцию семи различных параметров эритроцита. Отношение $[\text{HbO}_2]/n'[\text{O}_2]_i$ информирует о состоянии кривой диссоциации HbO_2 ; так, если при прочих равных условиях диссоциационная кривая отклонена вправо, то это значит, что увеличена $[\text{O}_2]_{\text{эр}}$, следовательно $K_{\text{эр}}$ также увеличена по причине увеличения P_{50} . Однако «прочие равные условия» могут и не сохраниться. Например, если в это время увеличится проницаемость оболочки для O_2 (увеличится $D_{\text{мембр}}$), то $K_{\text{эр}}$ увеличится еще больше, если же $D_{\text{мембр}}$ уменьшится против своей начальной величины, то кинетический эффект от наклона диссоциационной кривой вправо может оказаться ослабленным или в зависимости от величины относительного уменьшения $D_{\text{мембр}}$ может оказаться даже обратным по знаку. Словом, для предсказания $K_{\text{эр}}$ необходим учет изменяющихся параметров эритроцита: $[\text{O}_2]_i$ (или, что то же, P_{50}) и $D_{\text{мембр}}$.

Если о изменении величины P_{50} при различных физиологических и патологических состояниях существует огромная литература, то по вопросу о $D_{\text{мембр}}$ мы располагаем только первыми сведениями, полученными от автора идеи о диффузионном сопротивлении клеточных мембран — Roughton. Величина $D_{\text{мембр}}$, полученная им, — первый шаг в этом направлении. Очевидно, что назрела необходимость дальнейшего развития этой идеи, в частности необходимость контролировать величину кислородной проницаемости оболочки эритроцита. Это в свою очередь указывает на необходимость располагать расчетной формулой для определения $D_{\text{мембр}}$. В этих целях формулу (27) можно объединить с формулой (18) и получить расчетное выражение для коэффициента диффузии O_2 в мембране эритроцита:

$$D_{\text{мембр}} = \left\{ \frac{K_{\text{пр}} [\text{HbO}_2]_{\text{пр}} V_{\text{яч}}}{[\text{O}_2]_{\text{пр}} S_{\text{яч}} \sqrt{D}} \right\}^2 \cdot \frac{V_{\text{эр}} \cdot \delta [\text{HbO}_2]_{\text{эр}}}{S_{\text{эр}} n^1 [\text{O}_2]_i \sigma_i} \quad (28)$$

Величины, включенные в фигурные скобки формулы (28), являются параметрами пробы крови; величины вне этих скобок — параметрами эритроцита. Величина $D_{\text{мембр}}$, полученная из формулы (28), может быть использована для определения $K_{\text{эр}}$ по формуле (27). При этом может быть установлено, например, по какой причине изменилась $K_{\text{эр}}$, и здесь возможны следующие варианты:

1. $K_{\text{эр}}$ изменилась только по причине изменения $[\text{O}_2]$; величина $D_{\text{мембр}}$ сохранилась. Этот случай объясняется изменением кривой диссоциации оксигемоглобина, т. е. изменилось отношение $[\text{HbO}_2]/[\text{O}_2]$.

2. $K_{\text{эр}}$ изменилась только по причине изменения $D_{\text{мембр}}$. Все остальные параметры эритроцита сохранили свои величины.

3. $K_{\text{эр}}$ изменилась по причине сдвига кривой диссоциации HbO_2 и одновременного изменения проницаемости оболочки эритроцита для кислорода.

Вычисления $D_{\text{мембр}}$ по формуле (28) и $K_{\text{эр}}$ по формуле (27) для эритроцита человека, находящегося в покое, дают следующие величины:

$$D_{\text{мембр}} = \left\{ \frac{3,36 \cdot 10^{-3} \cdot 3,25 \cdot 10^{-6} \cdot 1,67 \cdot 10^{-2}}{3,3 \cdot 10^{-8} \cdot 0,34 \cdot 1,4 \cdot 10^{-5}} \right\}^2 \cdot \frac{87 \cdot 10^{-12} \cdot 10^{-6} \cdot 10^{-5}}{150 \cdot 10^{-8} \cdot 2,48 \cdot 3,07 \cdot 10^{-8} \cdot 1,2}$$

$$D_{\text{мембр}} = 1,17 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с};$$

$$K_{\text{эр}} = \frac{150 \cdot 10^{-8} \cdot 1,17 \cdot 10^{-7}}{10^{-6} \cdot 87 \cdot 10^{-12} \left(\frac{10^{-5}}{2,48 \cdot 3,07 \cdot 10^{-8}} + 1 \right)} = 15,2 \text{ с}^{-1}.$$

Таким образом, в данном конкретном случае получены величины, близкие к средним, известным из литературы.

НОВЫЕ БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



Проблема свертывания крови является важной областью современной биологии и медицины. Изучение системы свертывания крови дает представление не только о факторах, вызывающих гемокоагуляцию, но и о роли и месте действия ингибиторов, антикоагулянтов и веществ, способствующих ликвидации образовавшегося тромба.

Все фазы свертывания тесно переплетаются и находятся в сложном взаимодействии как между собой, так и с факторами антисвертывания и фибринолиза. Сложная цепь превращений является как бы подготовительным шагом для конечной, завершающей фазы перехода фибриногена в фибрин. На предотвращение этого процесса направлено действие антисвертывающей системы, и именно оно обуславливает включение фибринолитических механизмов. Взаимосвязанность этих реакций обеспечивает жидкое состояние крови в норме и представляет собой главенствующий фактор в генезе тромбозов и геморрагий.

Естествен поэтому огромный интерес исследователей к этой проблеме. Успех в решении ее во многом зависит от совершенствования методического и теоретического уровней исследований. Важное место в этом плане занимают биофизические подходы, так как с их помощью может быть накоплена необходимая информация о природе процессов на молекулярном уровне.

Применение с этой целью комплекса современных биофизических методов, таких, как спектроскопия и микрокалориметрия, особенно плодотворно, так как они обладают широчайшими исследовательскими возможностями. И не случайно именно они позволили получить в последние годы ряд фундаментальных результатов в различных областях молекулярной биологии.

В практическом отношении биофизический подход к проблеме патологии системы свертывания крови способствует развитию принципиально новых методов лабораторной диагностики. Все вышесказанное и определило структуру данной главы, которая состоит из четырех основных разделов. В первых трех содер-

жаты сведения о молекулярной природе гемостазиологических реакций с участием главного агента системы свертывания крови — фибриногена. В последнем разделе на основе приведенных теоретических результатов рассмотрен вопрос о разработке и клиническом использовании нового текста — термографии.

Фактический материал был получен в отделе медицинской биофизики Института химической физики АН СССР, руководимом членом-корреспондентом АН СССР Л. А. Пирузяном.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ ГЕПАРИН — ФИБРИНОГЕН, ГЕПАРИН — ТРОМБИН И ИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЕ

Основное физиологическое действие, предупреждающее образование тромба, связано с выбросом в кровяное русло в результате этой реакции гуморального агента гепарина, который является мощным естественным антикоагулянтом, принимающим участие во всех фазах процесса свертывания крови.

Внутривенное введение тромбoplastина или умеренных доз тромбина приводит к снижению в крови концентрации фибриногена (Б. А. Кудряшов, В. Е. Пасторова, 1960). Большая часть фибриногена при этом остается в кровяном русле, но временно не превращается в фибрин под действием тромбина. Возникающая в результате защитной реакции противосвертывающей системы гипо- или афибриногенемия, как предположил Б. А. Кудряшов (1966), связана с процессом комплексообразования. Выделяющийся в результате рефлекторной реакции гепарин способен вступать в комплексные соединения со специфическими белками системы свертывания крови и некоторыми биогенными аминами.

Гепарин взаимодействует с тромбогенными белками крови — тромбином (КТГ) и фибриногеном (КФГ). Markwardt и Walsman (1959) получили легко диссоциируемый комплекс ТГ с весовым соотношением компонентов 6 : 1. Методом пересекающегося электрофореза на бумаге установлено образование КТГ при рН 2,0 и 7,0 (Л. А. Ляпина, 1968). При щелочных значениях рН (8,6) комплекс распадается на составные компоненты. КФГ, так же как КТГ, обладает высокой степенью диссоциации, он наиболее устойчив при изоэлектрической точке фибриногена (Walton, 1951). Слабое осаждение белка гепарином происходит в среде с рН 7,0 и ионной силой 0,15 (Godal, 1960). Низкая ионная сила и подкисление раствора катализируют реакцию (Тагпоку, 1961). КТГ и КФГ проявляют однотипные физиологические свойства: литическое действие на нестабилизированный фибрин в присутствии блокаторов анзиматического фибринолиза — антиплазмина или ϵ -аминокапроновой кислоты — и ингибируют полимеризацию фибрин-мономера и стабилиза-

цию фибрина фактором XIII (Б. А. Кудряшов и др., 1968). Были получены экспериментальные данные, свидетельствующие о возникновении в кровотоке комплексного соединения фактора XIII с гепарином, обладающего свойствами, аналогичными свойствам КФГ или КТГ. Его активность *in vitro* находится в зависимости от количественного соотношения гепарина и белка в образовавшемся комплексе.

Важную роль в регуляции жидкого состояния крови играют комплексы гепарина с белками фибринолитической системы — плазминогеном, плазмином и антиплазмином (Б. А. Кудряшов и др., 1966, 1967, 1973). Они обладают выраженными анти-тромбиновыми свойствами и оказывают литическое действие на нестабилизированные пластины фибрина. Внутривенное введение здоровым животным комплексов гепарин — плазминоген, гепарин — плазмин вызывает временное повышение фибринолитической и антиполимеризационной активности.

По данным Б. А. Кудряшова и Л. А. Ляпиной (1971), гепарин взаимодействует с адреналином, образуя комплекс, лишенный специфических физиологических свойств адреналина. По мнению авторов, соединение оказывало защитное действие против массивного тромбообразования у животных, получивших летальную дозу тромбина.

Таким образом, комплексы гепарина проявляют универсальную защитную, противосвертывающую функцию. Главными критериями для понимания физиологических свойств комплексных соединений и оценки их устойчивости в конечном итоге являются молекулярная структура комплекса и конформационные изменения, способствующие специфическим реакциям белков. В этом аспекте исследования КФГ и КТГ занимают важное место, так как связывание гепарином фибриногена и тромбина непосредственно блокирует цепочку биохимических превращений, ведущих к фибринообразованию.

Калориметрические эксперименты показали, что комплексобразование протекает с выделением тепла, т. е. является экзотермической реакцией (М. А. Розенфельд и др., 1972). Тепловой эффект при фиксированной концентрации исходных компонентов в сильной степени зависит от выбранного значения рН и ионной силы растворов (рис. 48). По мере подкисления и уменьшения ионной силы наблюдается резкое возрастание теплоты образования КФГ и КТГ.

Измерение выделяющегося количества теплоты при последовательном добавлении небольших порций гепарина к белкам позволяет получить кривые калориметрического титрования (рис. 49). Наклон прямой КТ дает возможность определить теплоту образования комплекса. Перегиб на кривой (точка 0) указывает на состав образующегося соединения. Степень диссоциации комплекса α находится по величине отрезка ТО. Горизонтальный прямолинейный участок кривой соответствует

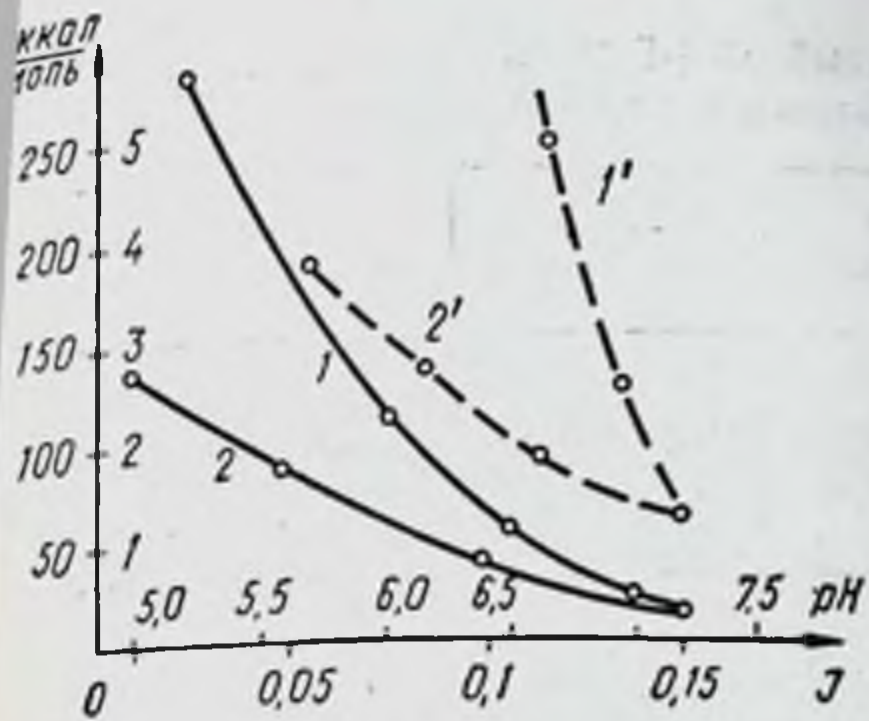


Рис. 48. Зависимости тепловых эффектов образования КФГ и КТГ (пунктирная линия) от выбранного значения pH (1, 1') и ионной силы растворов (2, 2').

Справа по оси ординат отражен масштаб, соответствующий энергии образования КТГ.

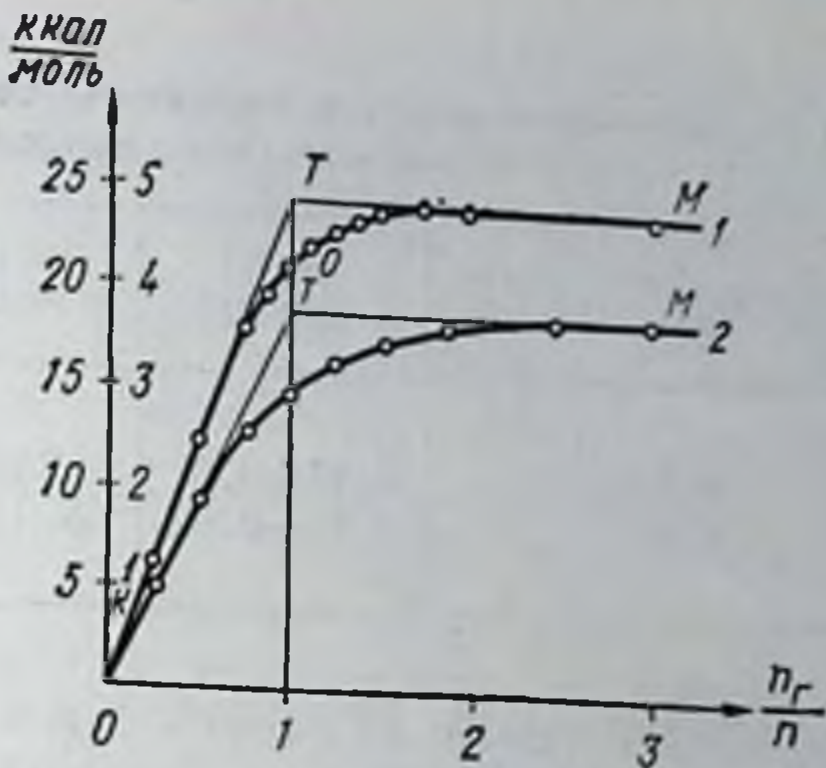


Рис. 49. Кривые калориметрического титрования для реакций $\Phi + \Gamma \rightleftharpoons \Phi\Gamma$ (1), $T + \Gamma \rightleftharpoons T\Gamma$ (2).

КОМ — экспериментальная, КТМ — экстраполированная кривая. Справа по оси ординат отложен масштаб, соответствующий энергии образования КТГ.

такому состоянию, когда диссоциация КФГ и КТГ подавлена избытком гепарина (М. А. Розенфельд и др., 1973). Комплексообразование молекул фибриногена или тромбина с гепарином происходит по типу реакций $\Phi + \Gamma \rightleftharpoons \Phi\Gamma$, $T + \Gamma \rightleftharpoons T\Gamma$, т. е. компоненты реагируют в эквимольных соотношениях. Константа равновесия может быть вычислена по формуле:

$$K = \frac{1-\alpha}{\alpha^2} \cdot \frac{1}{C_0},$$

где C_0 — начальная концентрация белка (моль/л), α — степень диссоциации, определяемая как $(Q_T - Q_3)/Q_T$ [здесь Q_T и Q_3 — тепловые эффекты в эквивалентной точке для экстраполированной (КТМ) и экспериментальной (КОМ) кривых соответственно]. В результате может быть вычислена свободная энергия реакции по формуле $\Delta F^0 = -RT \ln K$ и энтропия по формуле $\Delta S^0 = \frac{\Delta H^0 - \Delta F^0}{T}$. Вычисленные термодинамические константы представлены в таблице 71.

Энтропийная невыгодность процесса образования КФГ компенсируется отрицательным изменением энтальпии, в результате чего свободная энергия понижается и делает реакцию термодинамически благоприятной. В случае КТГ направленность процесса обеспечивается одновременно как энтальпийным, так и энтропийным факторами.

При добавлении гепарина в плазму или сыворотку крови, так же как и в случае чистых препаратов, наблюдается выделение тепла, количество которого зависит от значения pH. Тепловой эффект на плазме в значительной степени превалирует над тепловым эффектом, полученным при том же значении pH на

Термодинамические константы реакций $\Phi + Г \rightleftharpoons \Phi Г$, $T + Г \rightleftharpoons T Г$,
полученные методом калориметрического титрования

Наименование комп- лекса	$10^4 K$ (л/моль)	$-\Delta H^\circ$ (ккал/моль)	$-\Delta F^\circ$ (ккал/моль)	ΔS° (кал/град/моль)
КФГ	$5,47 \pm 0,27$	$24 \pm 0,9$	$9,25 \pm 0,05$	$49,3 \pm 3,1$
КТГ	$0,32 \pm 0,02$	$3,3 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,04$	$14,2 \pm 1,1$

сыворотке (М. А. Розенфельд и др., 1973б). Эта разность точно соответствует теплоте образования КФГ. При физиологических значениях рН тепловой эффект на сыворотке практически отсутствует, следовательно, величина, зарегистрированная на плазме при таких условиях, определяет единственно энергию взаимодействия гепарина и фибриногена. Значит, процессы комплексообразования на плазме и на чистых препаратах в энергетическом отношении протекают идентично.

Полученные результаты калориметрических исследований дают основание предполагать наличие слабых связей между молекулами в КФГ и КТГ. Имеющиеся в литературе многочисленные данные показывают, что гепарин образует солеобразные комплексы с белками (В. С. Ефимов, 1969; Fisher, 1935; Gorter, Nanniga, 1953; Mansfeld, Hladovec, 1956; Rubin e. a., 1958, и др.). Этот результат подтвержден в работах по исследованию свойств КФГ (Godal, 1960, 1961; Tarnoky, 1961; Temperley, Frish, 1963) и КТГ (Л. А. Ляпина, 1968; Amman, Werle, 1957; Lindahl e. a., 1965).

Возрастание теплоты образования КФГ и КТГ с понижением ионной силы и значений рН свидетельствует о наличии электростатических взаимодействий в комплексе. Переход от слабощелочных значений рН в область кислых приводит к увеличению количества положительно заряженных амино- или иминогрупп белка, что в свою очередь обуславливает усиление суммарного электростатического эффекта притяжения между этими группами и отрицательно заряженными сульфогруппами гепарина. Уменьшение ионной силы вызывает ослабление ионной атмосферы Дебая — Хюккеля, экранирующей заряженные группы белка и гепарина, благодаря чему электростатическое взаимодействие между ними усиливается. При нормальных физиологических условиях ионогенные группы белка и гепарина в значительной степени экранированы; кроме того, число отрицательно заряженных групп в молекулах фибриногена и тромбина превалирует над числом положительно заряженных. Электростатическое взаимодействие при этом сильно ослаблено, и можно говорить лишь о локальных эффектах. Они зависят от соотношения размеров реагирующих молекул. Молекула фибриногена

намного превосходит по размерам молекулу гепарина, в этом случае отрицательно заряженная группа последней, по образному выражению Уэстли, «видит» перед собой лишь нужную ей часть белковой молекулы, осуществляя при этом локальную стыковку. Следовательно, КФГ способен образовываться при несколько более высоких значениях рН по сравнению с КТГ.

В процессе комплексообразования происходит дегидратация молекулы, усиливающаяся по мере уменьшения значений рН и ионной силы. Нет сомнения, что этот результат является следствием взаимной нейтрализации электрических зарядов. Наиболее сильно эффект проявляется для КФГ, так как молекула гепарина, оставаясь полярной и после комплексообразования, тем не менее не может удержать в растворе потерявшую гидратную оболочку «тяжелую» молекулу фибриногена.

Рассмотрение термодинамических параметров для реакций комплексообразования дает основание предположить, что в случае КТГ электростатическая природа взаимодействий является доминирующей, если не единственной; в то же время стабильность КФГ обеспечивается и другими нековалентными силами. Доказательства этому могут быть получены с помощью спектроскопических методов.

Все белки и их модельные аналоги — синтетические полипептиды — обладают ярко выраженным максимумом поглощения в области далекого ультрафиолета при 190 нм, возникновение которого объясняется поглощением пептидных связей CONH главной полипептидной цепочки белка. При переходе клубок — спираль наблюдается уменьшение экстинкции пептидных групп. Это свойство носит название гипохромного эффекта. В ультрафиолетовой области белки имеют также широкую полосу поглощения в области 280 нм, обусловленную поглощением света сопряженными ядрами ароматических и гетероциклических аминокислотных остатков: фенилаланина, тирозина и триптофана. Изменения в окружении хромоформных групп (рН, температура, различные типы комплексообразования, концентрация электролита и т. д.) могут приводить к изменению их спектров поглощения из-за различного действия этих пертурбантов на начальные и возбужденные состояния $\pi \rightarrow \pi^*$ электронных переходов. Эти изменения могут быть измерены в форме дифференциальных спектров поглощения (Laskowski e. a., 1960; Donovan e. a., 1961; Scheraga, 1961). Неполярные растворители могут давать изменение спектра поглощения хромофора относительно его спектра в газообразном состоянии. Полярные растворители дают дополнительные эффекты, обусловленные главным образом ориентацией молекул вокруг растворенного хромофора. Такая ориентация стабилизирует его возбужденное состояние и дает длинноволновый сдвиг, увеличивающийся с возрастанием дипольного момента растворителя (Bayliss e. a., 1959; Forbes, 1959; Deardon, Forbes, 1960). На дифференциаль-

ные спектры двойное действие оказывает мочевины. При низких неденатурирующих концентрациях наблюдается длинноволновый сдвиг вследствие возрастания показателя преломления растворителя. Денатурирующие концентрации мочевины приводят к денатурационному коротковолновому сдвигу в результате перехода хромофоров из среды с более высоким показателем преломления (гидрофобная область белка) в среду с более низким показателем преломления (область, доступная растворителю) (Bigelow, Geschwind, 1960; Yanagi, Bovey, 1960).

Исследование спектров поглощения в области 190—280 нм молекул фибриногена и тромбина в процессе их комплексообразования с гепарином показало, что спиральная конформация белков практически сохраняется. Не затрагивается и третичная структура у молекулы тромбина в комплексе (М. А. Розенфельд и др., 1974а). В то же время взаимодействие между гепарином и фибриногеном приводит к частичному разрушению гидрофобной оболочки последнего (М. А. Розенфельд и др., 1974; К. Л. Ерзинкян и др., 1974).

Аналогичные структурные изменения выявлены Hamaguchi и Kigono (1963) при изучении денатурации лизоцима. Под действием хлорэтанола происходит разрушение гидрофобной оболочки лизоцима, а его спиральность не меняется. Молекула фибриногена содержит большое количество аминокислотных остатков тирозина и триптофана, и они расположены преимущественно внутри гидрофобной оболочки белка (Michalyi, 1968; А. П. Демченко, 1973). Реакция комплексообразования оказывает влияние на ориентацию этих групп в молекуле белка. Часть аминокислотных остатков тирозина и триптофана, находящихся в гидрофобном «ядре», переходит в область, доступную растворителю. Такой переход сопровождается денатурационным коротковолновым сдвигом в дифференциальном спектре (рис. 50). Идентичность полученных дифференциальных спектров КФГ и фибриногена в 3,6М мочевины относительно нативного белка подтверждает этот вывод.

Как полагает Уэстли (1972), силы, участвующие в формировании третичной и четвертичной структур белков, могут играть важную роль в комплексообразовании белков с относительно небольшими молекулами. Гидрофобное взаимодействие и прямое участие лондоновских дисперсионных сил могут совместно приводить к «растворению» всей или части неполярной структуры молекулы субстрата в неполярной области поверхности фермента. Аналогичный механизм, по-видимому, срабатывает и в случае гепарина, который создает термодинамически благоприятный выход части аминокислотных остатков тирозина и триптофана, замурованных внутри молекулы фибриногена, на поверхность и контактирование с неполярными группами гепарина. Существование устойчивой формы КГФ или КТГ в растворе при физиологических условиях подтверждается также исчезно-

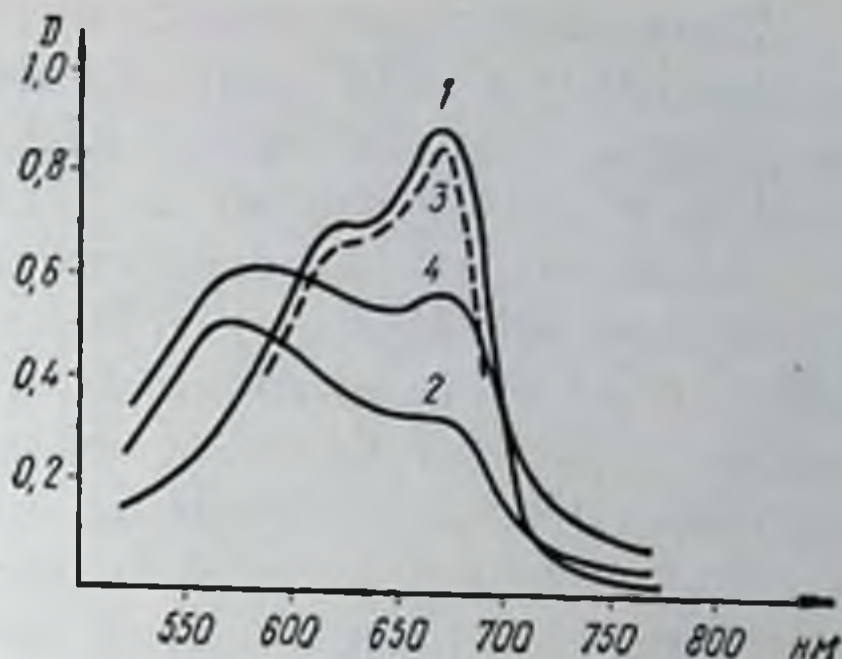
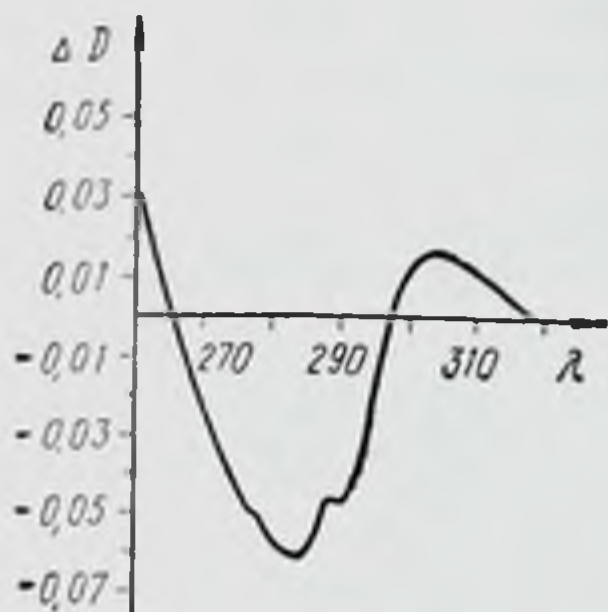


Рис. 50. Дифференциальный спектр поглощения КФГ относительно фибриногена в области 250—300 нм (рН 7, 2).

Рис. 51. Спектры поглощения ТС (1), комплекса ТС-гепарин (2), смеси ТС + гепарин + фибриноген (3), смеси ТС + гепарин + тромбин (4) в области 500 — 750 нм (рН 7, 2).

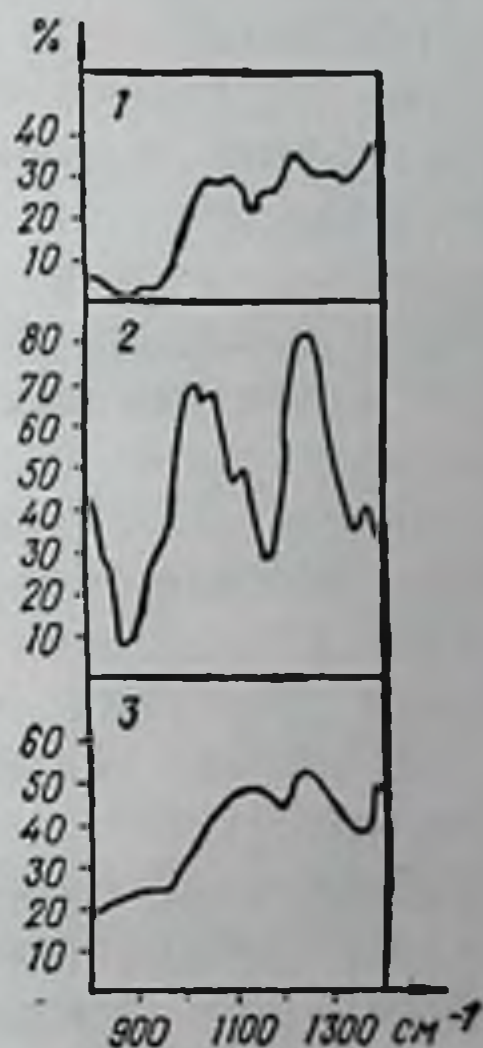


Рис. 52. ИК-спектры поглощения фибриногена (1), гепарина (2), КФГ (3) в области 900 — 1400 см⁻¹.

вением метахромазии толуидинового синего при спектрофотометрических исследованиях в видимой области. Гепарин образует соединение с толуидиновым синим (ТС). В результате этого максимум поглощения красителя сдвигается в коротковолновую область, а интенсивность его уменьшается. Это происходит вследствие относительно точной ориентации катионов красителя при взаимодействии с анионными группами гепарина. При добавлении фибриногена или тромбина в систему ТС — гепарин белки конкурируют с ТС за связывание гепарина (К. Л. Ерзинкян, 1974). Молекулы фибриногена практически полностью вытесняют ТС из комплекса ТС — гепарин, возвращая его в свободное состояние, а сами вступают в комплексообразование с гепарином (рис. 51). Это позволяет сделать вывод об устойчивости КФГ по сравнению с комплексом ТС — гепарин. В то же время тромбин лишь частично восстанавливает спектр красителя, что говорит о преимущественно электростатической природе взаимодействий молекул реагентов в КФГ.

Изменение термодинамических величин в процессе образования КФГ и КТГ дает возможность предположить наличие водородных связей между фибриногеном и гепарином в комплексе и отсутствие их в КТГ.

Такой вывод подтверждается данными ИК-спектроскопии. Сравнение ИК-спектров КТГ, тромбина и гепарина в области 900—1800 $1/\text{см}$ не выявляет каких-либо конформационных изменений молекулы белка в комплексе относительно нативного тромбина (М. А. Розенфельд и др., 1974а).

Молекула гепарина обладает в избытке отрицательно заряженными сульфогруппами и благодаря этому имеет два ярко выраженных максимума поглощения — при 1020 и 1225 $1/\text{см}$, обусловленных соответственно симметричными и антисимметричными валентными колебаниями групп — SO_3^- . Эти полосы достаточно интенсивны, практически свободны от эффекта масс и взаимодействий колебаний и вследствие этого характеризуются довольно постоянным значением частоты (Cumerman, Willis, 1951; Беллами, 1963). Анализ ИК-спектра КФГ показывает, что интенсивность максимума поглощения валентных симметричных колебаний групп — SO_3^- гепарина в комплексе ослаблена (рис. 52). Подобный эффект, по-видимому, является следствием участия сульфогрупп гепарина в качестве акцепторов протонов в водородных связях, образуемых с подходящими донорными группами белка.

В пользу такой точки зрения говорят данные, полученные Noguchi (1961), который изучал взаимодействие белков крови (фибриноген, сывороточный альбумин) с полиэлектролитами: декстрансульфатом, содержащим группы — SO_3^- , и карбоксилдекстраном, содержащим группы — COO^- . По мнению автора, существование этих комплексов в щелочной среде объясняется наличием в них как электростатических, так и водородных связей, образуемых между аминогруппами белка и группами — SO_3^- (или — COO^-) полиэлектролитов. Причем группа — SO_3^- обладает большей склонностью к образованию водородной связи, нежели — группа — COO^- . Можно предположить следующий механизм возникновения водородных связей в КФГ. Электростатическое притяжение положительно заряженных амино- и иминогрупп фибриногена и отрицательно заряженных сульфогрупп гепарина приводит к сближению этих реакционных центров на расстояния, при которых образование Н-связей между ними делается термодинамически выгодным. В таком случае число водородных связей должно возрасти при переходе в область более кислых значений рН из-за увеличения количества положительно заряженных групп белка. Усиление эффекта ослабления интенсивности максимума поглощения валентных симметричных колебаний групп — SO_3^- гепарина по мере уменьшения рН среды (М. А. Розенфельд и др., 1975а) является следствием возрастания числа сульфогрупп, участ-

вующих в формировании водородных связей, и указывает на возможность реализации такого механизма взаимодействия. В области физиологических значений рН только малая часть — SO_3^- -групп гепарина вовлекается в водородную связь в комплексе. Принимая энергию такой связи равной около 1,5 ккал/моль (С. Е. Бреслер, 1966; Nemethy e. a., 1967), можно предположить образование десяти Н-связей между молекулами фибриногена и гепарина. Они и являются своего рода стабилизаторами, обеспечивающими устойчивость КФГ даже тогда, когда молекула белка в целом заряжена электроотрицательно.

Таким образом, образование КТГ и КФГ происходит за счет слабых, нековалентных сил. Своеобразие структуры КФГ определяется одновременным участием электростатических, гидрофобных и водородных сил между реакционными центрами молекул фибриногена и гепарина. Связывание тромбина гепарином обусловлено только кулоновскими взаимодействиями, что приводит к блокировке активного центра тромбина и инактивации его ферментативного действия.

Способность гепарина вступать в комплексные соединения как с фибриногеном, так и с тромбином дает основание предположить конкурентные взаимоотношения между белками за связывание гепарина в трехкомпонентной системе: фибриноген, тромбин, гепарин. При этом принципиально возможны два положения: либо гепарин одновременно связывает и фибриноген и тромбин, образуя сложный фибриноген-тромбин-гепариновый комплекс, либо (если учесть различный молекулярный механизм реакций комплексообразований) фибриноген вытесняет тромбин из его комплекса с гепарином и образует с последним КФГ, т. е. $\text{КТГ} + \text{Ф} \rightleftharpoons \text{КФГ} + \text{Т}$. Оба механизма термодинамически вероятны, но лишь один из них реализуется на практике.

Изучая ингибирование реакции тромбин — фибриноген гепарином, Abildgaard (1968, 1972) пришел к гипотезе об образовании фермент-ингибитор-субстратного комплекса. На существование сложного трехкомпонентного комплекса указывает в своих работах Б. А. Кудряшов с соавт. (1975). Взаимодействие комплекса адреналин — гепарин с фибриногеном приводит к образованию вторичного комплекса, включающего в себя гепарин, фибриноген и адреналин. В то же время имеются данные о том, что фактор XIII соединяется с гепарином, вытесняя его из комплекса адреналин — гепарин (А. М. Ульянов, Б. А. Кудряшов, 1975). В условиях организма, однако, по мнению авторов, возможно образование и существование в кровотоке комплекса адреналин — гепарин — фактор XIII.

Проведенные исследования (М. Г. Петросян, М. А. Розенфельд, 1975) показали, что при взаимодействии фибриногена и КТГ комплекс разрушается и гепарин связывается субстратом. В системе субстрат — фермент — ингибитор при избытке

последнего образуются независимо два простых комплекса, т. е. $F + T + G \rightleftharpoons FG + TG$. Таким образом, предположение Abildgaard о наличии сложного комплекса экспериментального подтверждения не получила.

На основании исследований можно сделать важный вывод о том, что при внутривенном введении тромбина, выделяющийся в результате рефлекторной реакции гепарин связывается фибриногеном в первую очередь, так как последний имеет наибольшее сродство к гепарину. Образование КФГ является одним из важнейших факторов действия противосвертывающей системы крови. Молекулярная структура КФГ и КТГ предопределяет высокую их лабильность, способность организма в случае необходимости не только быстро образовывать, но и осуществлять распад комплексов, при котором, однако, полностью восстанавливаются нативные свойства реагентов.

В заключение хотелось бы отметить следующее. Процесс комплексообразования и, следовательно, антикоагулянтный эффект катализируется кислыми значениями рН. Однако в организме, как только рН крови становится ниже 7,2, коагулирующий потенциал возрастает в результате повышенной тромбопластической деятельности и особенно ослабления антитромбинового действия физиологического гепарина (Раби, 1974). Недейственность гепарина по мере уменьшения рН крови имеет большое терапевтическое значение, так как оно предполагает нейтрализацию ацидоза щелочами до начала антикоагулянтного лечения. Сказанное иллюстрирует известное положение о том, что к физиологической интерпретации результатов, полученных *in vitro*, необходимо подходить с осторожностью.

ПЕРЕХОД ФИБРИНОГЕНА В ФИБРИН, КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ ТРОМБИНОМ

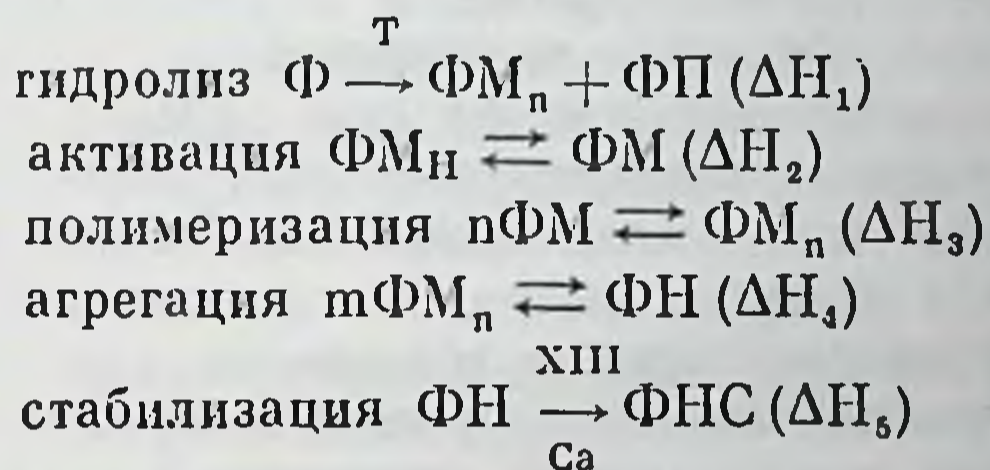
Биологической сущностью процесса свертывания крови является образование фибрина. В основе этого превращения лежит взаимодействие двух молекул — фермента тромбина и субстрата фибриногена.

Исследованиями Laki, Mommaerts (1945), В. А. Белицера и Е. А. Ходоровой (1951, 1952) была показана возможность разделения превращения фибриногена в фибрин на две фазы. Первая — ферментативный процесс ограниченного гидролиза субстрата и его переход в фибрин-мономер. Вторая — полимеризация мономерного фибрина, происходящая без участия фермента. Наличие в процессе полимеризации индукционного периода (Т. В. Варецкая и др., 1969; Scheraga, Ehgenpreis, 1959), а также влияние на скорость полимеризации ионов Ca^{++} в концентрации порядка 10^{-5} М дали возможность предположить механизм, согласно которому в процессе гидролиза фибриногена тромбином происходит образование неактивной формы моно-

мера, а затем под влиянием среды осуществляется еще переход в активную форму. Он не связан с общей перестройкой конформации белка, а обеспечивается лишь локальными структурными изменениями, затрагивающими центры специфической полимеризации. Они представляют собой строго детерминированный набор групп, который обеспечивает избирательное соединение молекул мономерного фибрина между собой и образование фибринового сгустка. Подобная реакция протекает в две стадии — стадия первичной полимеризации, при которой формируются линейные цепи полимера, и стадия агрегации, создающей гель, который имеет трехмерную структуру.

Для образования нерастворимого фибринового сгустка необходимо наличие сывороточного фермента, фактора XIII. Он в присутствии ионов кальция катализирует образование межмолекулярных пептидных связей между боковыми цепями полимера, т. е. действует подобно цементирующему веществу между единицами фибрина.

Таким образом, переход фибриногена в фибрин под действием тромбина, по современным данным, может быть представлен в самом общем виде пятью следующими реакциями:



где Ф — фибриноген, Т — тромбин, ФМ_n — неактивный фибрин-мономер, ФП — фибрин-пептид, ФМ — активный фибрин-мономер, ФМ — первичный полимер, ФН — фибрин, ФНС — фибриновый сгусток, n и m — переменные числа, ΔH — изменение энтальпии для каждой из стадий процесса.

Определенный вклад в понимание механизма реакции фибринообразования вносят результаты термодинамических исследований.

Превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина на чистых препаратах при нормальных физиологических условиях является экзотермической реакцией (А. Н. Клейменов, М. А. Розенфельд, 1975). На величину энтальпии ΔH влияют физико-химические свойства растворителя. Под влиянием мочевины в интервале молярности 0—1 моль/л тепловой эффект пропорционально убывает более чем в 2 раза. Еще большее увеличение концентрации мочевины позволяет получить термограммы, состоящие из двух участков — эндо- и экзотермического (рис. 53), соотношение между которыми варьирует в зависимости от состава среды. В области концентрации мочевины

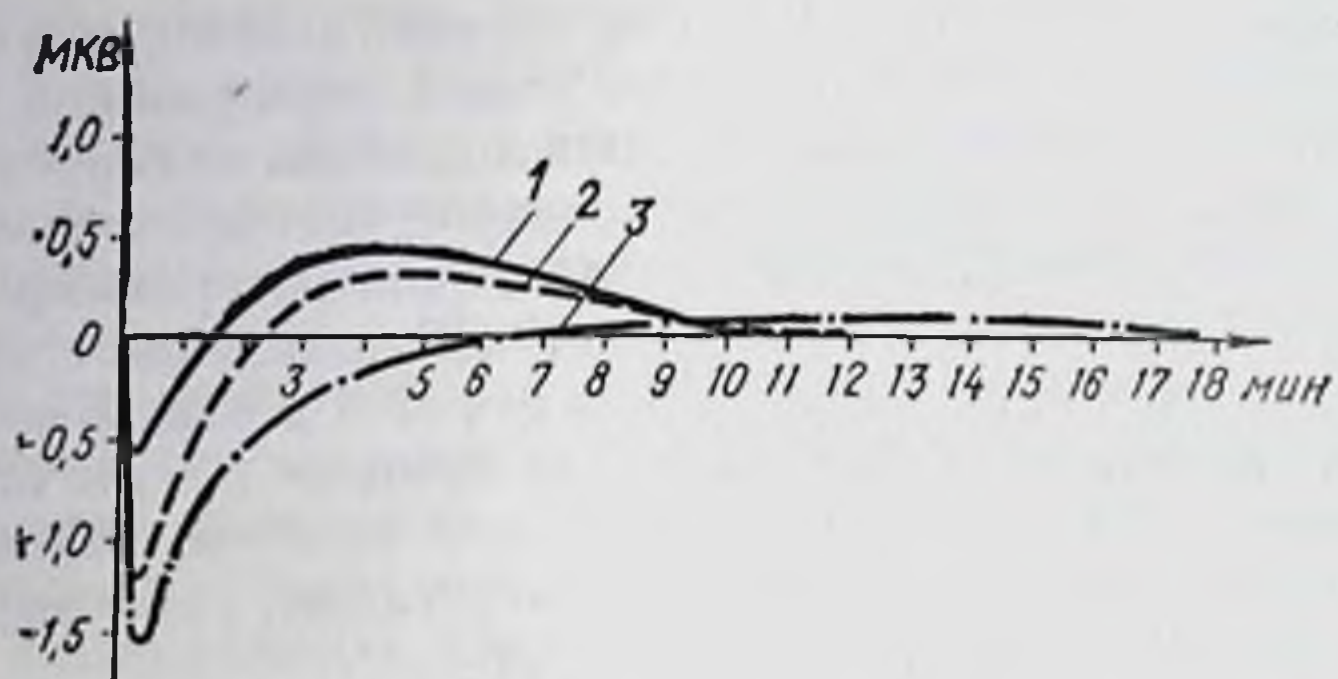
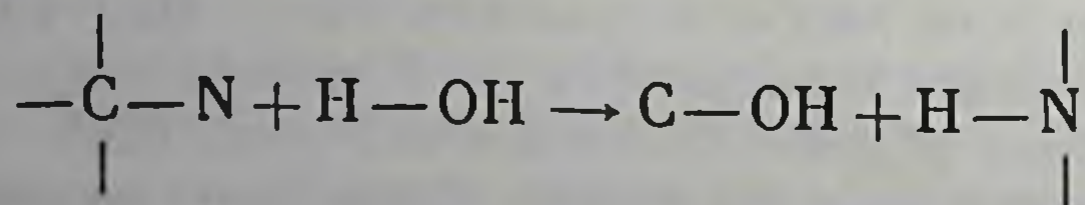


Рис. 53. Термограммы реакций перехода фибриногена, катализируемого тромбином в фибрин, в зависимости от концентрации мочевины: 1 — 1,15М; 2 — 1,3М; 3 — 2,2М.

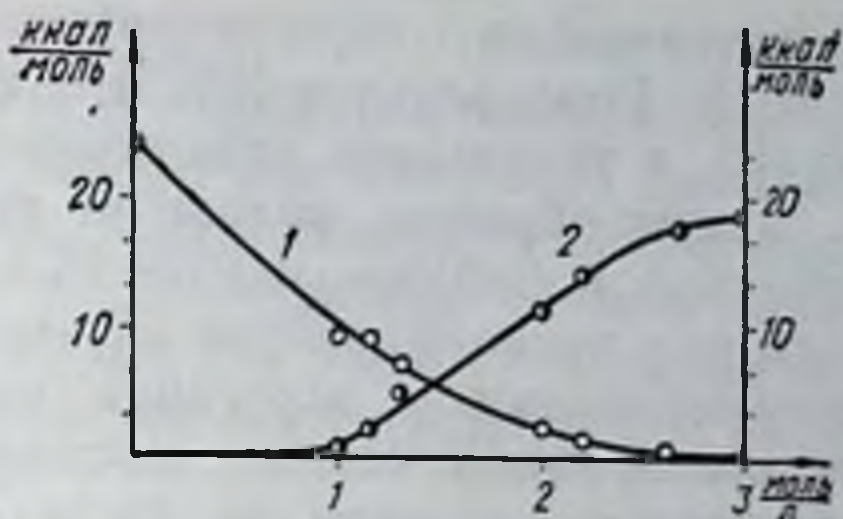
3 моль/л переход фибриногена в фибрин сопровождается поглощением теплоты. Мочевина в сильной степени влияет на процесс фибринообразования, являясь ингибирующим фактором. Увеличение ее концентрации приводит к экспоненциальному убыванию экзотермического эффекта, а подобная зависимость для эндотермического эффекта с достаточной степенью точности аппроксимируется S-образной кривой (рис. 54).

На основе полученных экспериментальных данных авторами сделан вывод о том, что ферментативная стадия реакции перехода фибриногена в фибрин протекает с поглощением тепла. Мочевина ингибирует практически все стадии, однако протеолитическая оказывается наиболее резистентной к изменениям условий среды. При концентрации мочевины 3 моль/л протекание ее является единственно возможным (В. А. Белицер, Я. В. Белик, 1953). В таких условиях величина $\Delta H_1 = 18,9$ ккал/моль отражает истинный эндотермический эффект ограниченного гидролиза субстрата тромбином. При этом, как известно, тромбин расщепляет в фибриногене единичные аргинин-глициновые связи α - и β -цепей недалеко от N-конца молекулы с освобождением двух А и двух В фибрин-пептидов. Следовательно, средняя энергия отщепления одной молекулы фибрин-пептида составляет 4,7 ккал/моль. Данную величину можно интерпретировать, основываясь на механизме гидролитического разрыва внутримолекулярных пептидных связей, представленном следующим образом:



Тепловой эффект реакции может быть записан как алгебраическая сумма энтальпий расщепления и синтеза соответствующих

Рис. 54. Тепловые эффекты экзо- и эндотермических участков (1 и 2) термограмм реакций фибринообразования как функции молярности мочевины.



щих ковалентных связей, а также изменение энтальпии за счет возможной гидратации и конформационных перестроек конечных продуктов:

$$\begin{aligned} \Sigma \Delta H = H_{C-N} + H_{N-OH} - H_{C-OH} - H_{N-H} + \\ + \Delta H_{\text{гидр}} + \Delta H_{\text{конф}} = 5 \text{ ккал/моль.} \end{aligned}$$

Совпадение расчетной и экспериментальной величины указывает на то, что последние два члена уравнения не вносят существенного вклада в баланс энергии и изменениями энтальпий для них можно пренебречь. Следовательно, энергетическим путем подтверждается отсутствие каких-либо отличий в физико-химических свойствах фибриногена и фибрин-мономера. Такой вывод хорошо согласуется с данными Velican (1972).

Во второй стадии реакции перехода фибриногена в фибрин — активации фибрин-мономера — происходит высвобождение групп, формирующих электростатические, гидрофобные и водородные связи. Однако, по мнению авторов (Т. В. Варецкая и др., 1969; С. Н. Цинколовская и др., 1969), такой процесс не связан с общей перестройкой конформации белка. В результате этого изменением энтальпии для него, вероятно, можно пренебречь. В термодинамическом плане наиболее интересным становятся следующие стадии — первичной полимеризации и агрегации.

Sturtevant с соавт. (1955) были проведены калориметрические исследования подобных реакций. Экспериментально было показано, что они являются экзотермическими. Теплота первичной полимеризации при изменении рН от 5,1—5,3, при котором фибрин сохранял мономерную форму, до 6,1 составляла $\Delta H_3 = -19$ ккал/моль, а полная при повышении рН до 6,9 была равна 44,5 ккал/моль. Агрегация, создающая гель, сопровождается дополнительным изменением $\Delta H_4 = -25,6$ ккал/моль.

В тепловом отношении переход фибриногена в фибрин, катализируемый тромбином, можно представить в виде следующей алгебраической суммы, где полное изменение энтальпии $\Delta H = \Delta H_1 + \Delta H_2 + \Delta H_3 + \Delta H_4$. Пренебрегая, как было сказано, величиной ΔH_2 , запишем: $\Delta H = \Delta H_1 + \Delta H_3 + \Delta H_4$. Подставляя полученные экспериментальные значения ΔH , ΔH_1 , ΔH_3 , ΔH_4 , можно убедиться в том, что имеем тождество с хорошей степенью приближения. Величина изменения энтальпии для двух этапов

полимеризации, зарегистрированная А. Н. Клейменовым и М. А. Розенфельдом (1975), а также L. M. Sturtevant с соавт. (1955), в результате практически совпадает.

Таким образом, выделение тепла в процессе перехода фибриногена в фибрин, равное 24,1 ккал/моль, можно рассматривать как превалирование экзотермического эффекта первичной полимеризации и агрегации над эндотермическим эффектом ферментативной стадии. Выделение тепла при формировании фибринового сгустка из фибриногена свидетельствует об образовании в процессе самосборки системы слабых нековалентных связей — водородных, электростатических, гидрофобных. Роль ковалентного связывания, по-видимому, мала ввиду деполимеризующего действия температуры и концентраций электролитов (Collen e. a., 1970).

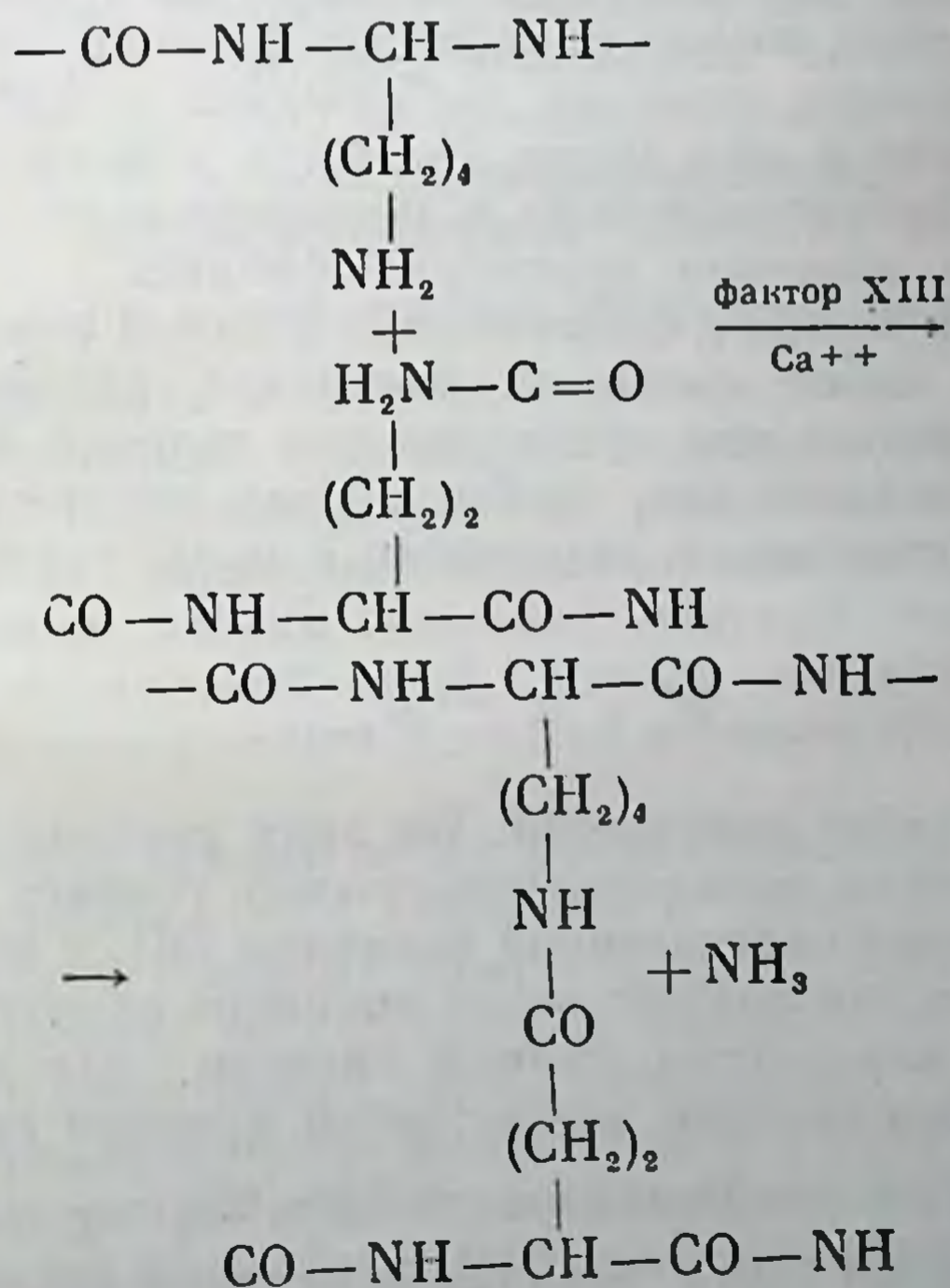
Предположение об образовании водородных связей было выдвинуто рядом исследователей (В. А. Белицер и др., 1966; Michalyi, 1954; Sturtevant e. a., 1955; Collen, 1971, и др.) и в настоящее время общепринято. Расчеты Scheraga и Lakowski (1957) показали, что в процессе полимеризации могут участвовать до 19 водородных связей, в которых донорами выступают амино- и тирозиновые группы, а акцепторами — гистидиновые. Экспериментально было показано (Endress e. a., 1966), что полимеризация фибрина сопровождается снижением рН. Подобный эффект является, по мнению авторов, результатом образования водородных связей между ионизируемыми группами молекул в результате конформационных изменений под действием более высокого рН. Однако простая модель водородного связывания не может объяснить больших изменений энтальпий.

Существенна при этом вероятная роль электростатических и гидрофобных сил. Об этом свидетельствуют данные Magnerie (1970) о зависимости полимеризации от рН и ионной силы. Э. В. Луговской (1967) показал, что ряд нейтральных солей в низких концентрациях задерживает, а в высоких ускоряет реакцию. Ускорение зависит от активации неполярных групп, входящих в состав центров самосборки молекулы фибриномера и образующих гидрофобные связи при полимеризации. Хорошим подтверждением этому явились также работы Collen с соавт. (1970, 1971) по влиянию гидростатического давления на обратимую полимеризацию фибрин-мономера. Им было установлено, что такая реакция сопровождается добавочным взаимодействием со значительным увеличением объема, достаточным для того, чтобы преодолеть его уменьшение благодаря водородному связыванию и электрострикции. Это в свою очередь указывает на наличие гидрофобных взаимодействий и нейтрализацию зарядов.

Участие гидрофобных сил может быть продемонстрировано также и спектрофотометрическими измерениями. Полученный авторами (А. Н. Клейменов, М. А. Розенфельд, 1975) коротко-

волновый денатурационный сдвиг в дифференциальном спектре первичного полимера относительно фибрин-мономера, как было показано в предыдущем разделе, свидетельствует непосредственно о переходе хромофоров из гидрофобной области белка в область, доступную растворителю. Тем самым создаются физические предпосылки для ассоциации неполярных групп белка в процессе его полимеризации.

Превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина на плазме сопровождается дополнительным выделением тепла, т. е. $\Delta H_r = -15,5$ ккал/моль. Подобный эффект связан с влиянием фактора XIII на структуру фибрина, в результате чего происходит его прошивка пептидными поперечными связями. Некоторые авторы (Takagi, Iwanaga, 1971) считают, что в их формировании участвуют только γ -цепи молекулы фибриногена. Этот вывод поддерживается также исследованиями Chen, Doolittle (1969), которые показали, что γ -цепь является энзим-чувствительным акцепторным участком. Эти же авторы (Chen, Doolittle, 1971) допускают образование поперечных связей за счет участия α - и γ -цепей. McDonagh (1971) наблюдал образование поперечносшитого фибрина, состоящего только из α -цепей. Однако во всех случаях вероятнее всего, что связь формируется ϵ -аминогруппой лизина и остатком глутамина (Lorand, 1965; Nilsson e. a., 1972).



Тепловой эффект такого воздействия, согласно теоретическому анализу, составляет 1—3 ккал/моль. Основываясь на значениях

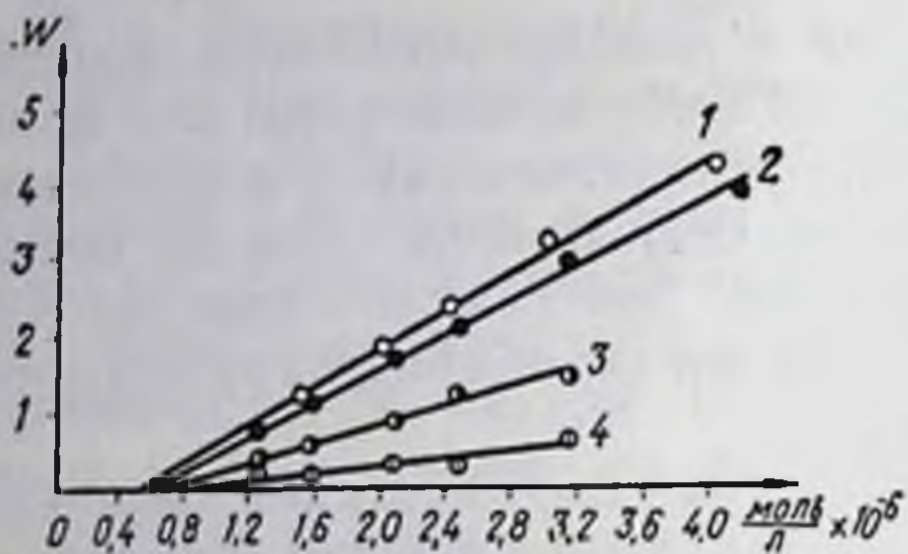


Рис. 55. Зависимости скоростей первичной полимеризации от начальной концентрации мономера при различной молярности мочевины.

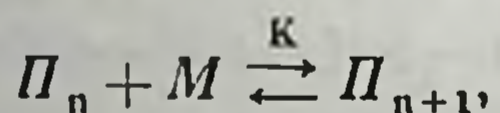
1—1,5М; 2—1,7М; 3—2М; 4—2,5М (величина скорости отложена в относительных единицах).

$\Delta H_b = -15,5$ ккал/моль, можно предположить, что число ковалентных швов, которые скрепляют структуру фибрина, порядка десяти.

С энергетической точки зрения нельзя согласиться с мнением некоторых авторов (Г. П. Миронов, 1970; Loewy, Edsell, 1954; Bulk e. a., 1966) о том, что в стабилизации фибриновых агрегатов принимают участие дисульфидные связи. Расчеты показывают, что реакция, протекающая по такому механизму, должна была бы сопровождаться эндотермическим эффектом. Это противоречит результатам прямых калориметрических исследований.

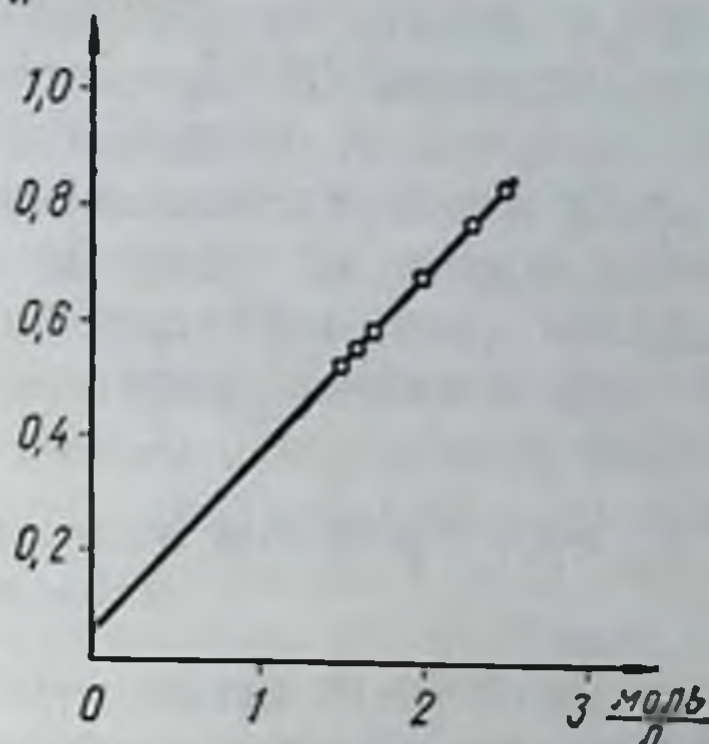
Изменение энтальпии — существенный параметр для объяснения природы молекулярных сил и в совокупности с энтропийным фактором позволяет термодинамически оценить любую из стадий реакции перехода фибриногена в фибрин. Вторая стадия занимает в этом плане ключевую позицию, так как от способности фибрин-мономера к полимеризации зависит главным образом конечная структура фибрина.

Первичный полимер фибрина, как и любой полимер вообще, представляет собой смесь макромолекул различной длины. В условиях равновесия присоединение молекул мономера (М) должно происходить так, чтобы каждая макромолекула длиной n (Π_n) находилась в равновесии с макромолекулой длиной $n+1$ (Π_{n+1}):



где K — константа равновесия. По ходу реакции полимеризации концентрация мономера непрерывно убывает до тех пор, пока не достигнет определенной величины $[M]_p$ в момент равновесия. Равновесная концентрация мономера является таким же характерным параметром данной системы, как и константа равновесия. Они связаны между собой простым соотношением (А. А. Берлин, С. А. Вольфсон, 1973): $[M]_p = \frac{1}{K}$. Для нахождения $[M]_p$ может быть использована зависимость скорости процесса w от концентрации мономера $[M]$, т. е. $w \sim ([M] - [M]_p)$, путем экстраполяции кривых к нулевой скорости. Однако

Рис. 56. Зависимость $[\text{ФМ}]_p + [C]_m$ как функция молярности мочевины. $\frac{\text{моль}}{\text{л}} \times 10^{-5}$



отыскание подобным образом равновесной концентрации мономерного фибрина $[\text{ФМ}]_p$ при нормальных физиологических условиях не представляется возможным, так как стадии первичной полимеризации и агрегации неразличимы. Вследствие этого в систему необходимо вводить ингибитор, в частности мочевины, которая, вступая в комплекс с фибрин-мономером, блокирует его полимеризационную активность. С увеличением концентрации мочевины все меньшее количество мономерного фибрина способно перейти в полимер. Строя зависимости скоростей первичной полимеризации от концентрации мономера при различной молярности мочевины, можно получить семейство прямых линий (рис. 55), каждая из которых отсекает от оси абсцисс отрезок, равный $[\text{ФМ}]_p + [C]_m$, где $[C]_m$ — количество связанного в комплекс с мочевиной фибрин-мономера. На основании этих данных становится возможным получить зависимость $[\text{ФМ}]_p + [C]_m$ как функцию молярности мочевины, которая, как видно из рис. 56, представляет собой прямую линию. Экстраполяция ее к нулевой молярности дает искомую величину $[\text{ФМ}]_p$, откуда вычисляется константа равновесия $K = \frac{1}{[\text{ФМ}]_p} = 1,6 \cdot 10^7$ л/моль и далее обычными методами — $\Delta H = -18,4$ ккал/моль и $\Delta S = -29$ кал/град/моль. Величина изменения энтальпии, полученная подобным образом, близко совпадает с калориметрическими результатами. В процессе полимеризации энтропия системы понижается, что связано с уменьшением свободы движений молекул мономера при образовании полимерной цепи. Однако энтальпийный фактор является преобладающим и делает реакцию термодинамически возможной.

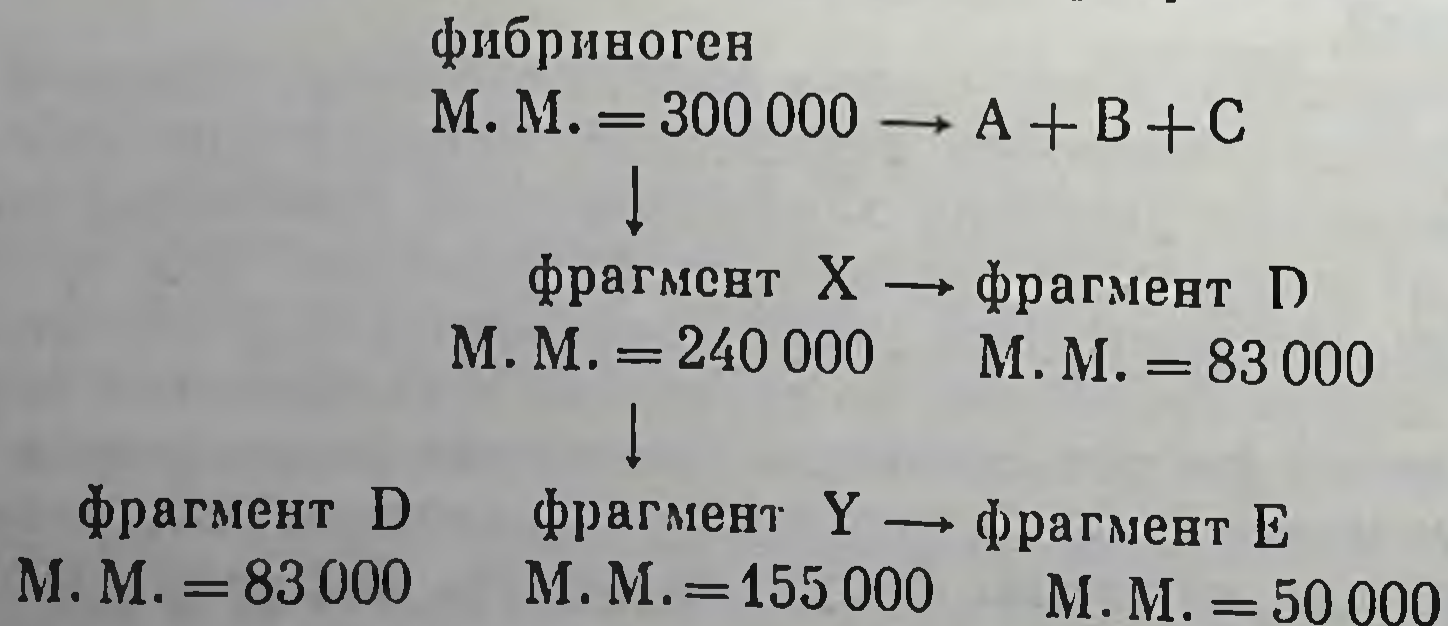
Равновесная концентрация фибрин-мономера является важным термодинамическим параметром, который при изобарно-изотермических условиях характеризуется постоянной величиной и не зависит от содержания фибриногена или тромбина в плазме. Концентрация $[\text{ФМ}]_p$ столь низка ($6,2 \cdot 10^{-8}$ моль/л), что ею можно пренебречь по сравнению с количеством полимеризующегося фибрин-мономера. Увеличение концентрации $[\text{ФМ}]_p$ в плазме может быть обусловлено либо изменениями в нативной конформации молекулы фибрин-мономера, при которой затра-

гиваются ее специфические центры полимеризации, либо наличием в плазме ингибиторов. В последнем случае возрастание концентрации $[FM]_p$ — кажущиеся, так как часть его будет связываться в комплексы с ингибиторами. Ингибирующий эффект биологических агентов плазмы может быть количественно оценен по предложенному ранее методу, т. е. если допустить, что термодинамические механизмы действия этих агентов и неденатурирующих количеств мочевины практически аналогичны.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОЦЕССОВ ФИБРИНОЛИЗА И ФИБРИНОГЕНОЛИЗА

В настоящее время особое внимание при изучении фибринолиза и фибриногенолиза уделяется раскрытию механизма действия пламина на молекулы фибрина и фибриногена, так как в результате таких протеолитических реакций фибрин растворяется, а фрагменты фибриногена теряют способность свертываться при действии тромбина.

Вопрос о производных фибриногена под влиянием пламина наиболее подробно был рассмотрен в работах Marder с соавт. (1967, 1969). В результате ферментативного действия прежде всего образуется фрагмент X. Появление этого высокомолекулярного продукта было впервые замечено Schiwich с соавт. (1969). Laggien с соавт. (1966) обнаружили два осколка X и Y. Фрагмент X имеет молекулярную массу (M. M.) 240 000 и медленно, но почти полностью свертывается тромбином, а фрагмент Y (155 000) теряет способность к свертыванию. Было установлено (Marder e. a., 1969, 1972; Kowalska-Loth e. a., 1973; Pizzo e. a., 1973), что фрагменты X и Y могут подвергаться дальнейшему расщеплению под действием пламина с образованием конечных продуктов реакции — фрагментов D и E. Различные промежуточные компоненты, родственные фибриногену, образуются из его первого осколка (Fletcher, Alkjaersig, 1966; Fletcher e. a., 1966). Выделяются три стадии процесса фибриногенолиза. В первой стадии присутствует только фрагмент X, во второй — одновременно X и Y; в третьей стадии оба компонента отсутствуют. Marder с соавт. (1969) приводят следующую фрагментарную схему процесса фибриногенолиза:



Вопросам структурной характеристики продуктов деградации посвящены работы Furlan, Beck (1972) и Mills (1972). По мнению авторов, образование фрагментов фибриногенолиза происходит следующим образом. В ранней стадии реакции β - и γ -цепи фибриногена теряют низкомолекулярные пептиды на N- и C-концах соответственно и крупные полипептиды на C-концах α -цепи, в результате чего образуется осколок X. Молекулярная масса его γ -цепи 43 000, β -цепи — 53 000 и α -цепи — 14 000. При дальнейшем действии плазмина от фрагмента X освобождается одна пара дисульфидных связей β - и γ -цепей и, таким образом, X расщепляется на Y и D. Magder (1971) было также высказано предположение, что фрагмент D откалывается ассиметрично от X и состоит из C-концевых β - и γ -цепей, соединенных по крайней мере одним дисульфидным мостиком. В конечной фазе реакции из фрагмента Y образуется еще один β — γ -димер и дериват E, который собственно и представляет устойчивый к плазмину дисульфидный узел исходной молекулы фибриногена.

Mills (1972) считает, что фрагмент D, кроме C-концов β - и γ -цепей, включает также и внутреннюю часть α -цепи, а продукт E также представлен N-концевыми остатками всех шести цепей фибриногена. Автор приводит молекулярные массы отдельных фрагментов полипептидных цепей для продуктов деградации фибриногена (табл. 72).

Таблица 72

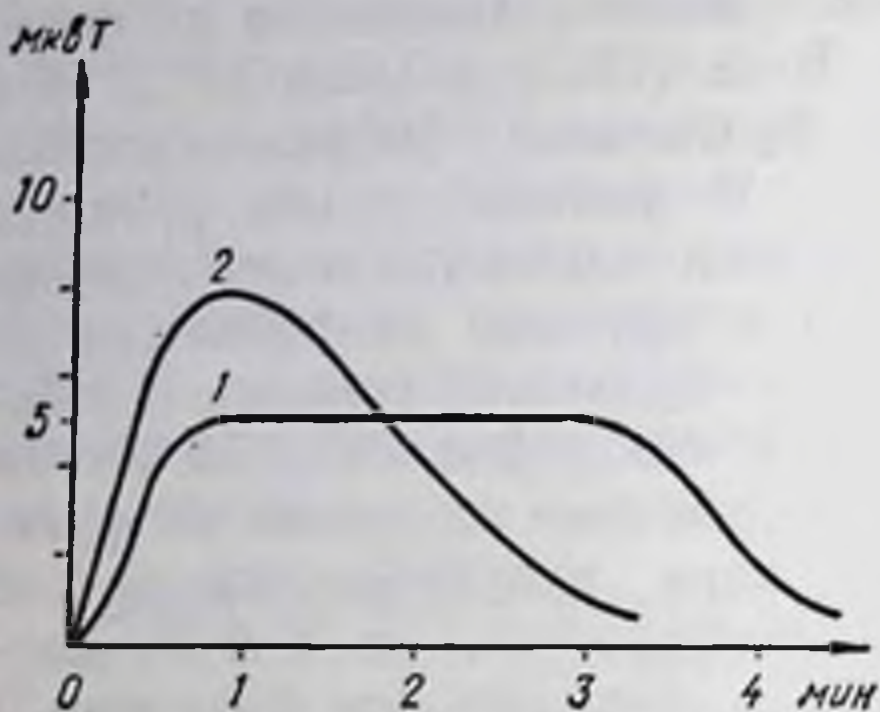
Молекулярные массы фрагментов полипептидной цепи для продуктов деградации фибриногена

Молекулы	Фрагменты полипептидной цепи		Сумма	
Продукт X	26 500 (2)	52 000 (2)	49 000 (2)	255 000
Продукт Y	26 500 и 1 100 (N *)	52 000 и 10 000 (N)	49 000 и 7 000 (N)	155 000
Продукт D	15 000 (C *)	42 000 (C)	42 000 (C)	99 000
Продукт E	11 000 (N) (2)	10 000 (N) (2)	7 000 (N) (2)	56 000

Примечание. C* и N* обозначают N- и C-концевые части соответствующих полипептидных цепей.

Заслуживает также внимания вопрос о сравнительной характеристике фрагментов, образованных под действием плазмина на молекулы фибриногена и фибрина. При изучении продуктов неполной деградации фибриногена и фибрина (Niewiarowski e. a., 1970; J. Steward, S. Niewiarowski, 1971) было обнаружено, что они сохраняют способность к формированию высокоорганизованных полимеров, а конечные дериваты утрачивают

Рис. 57. Термограммы реакций фибринолиза (1) и фибриногенолиза (2).

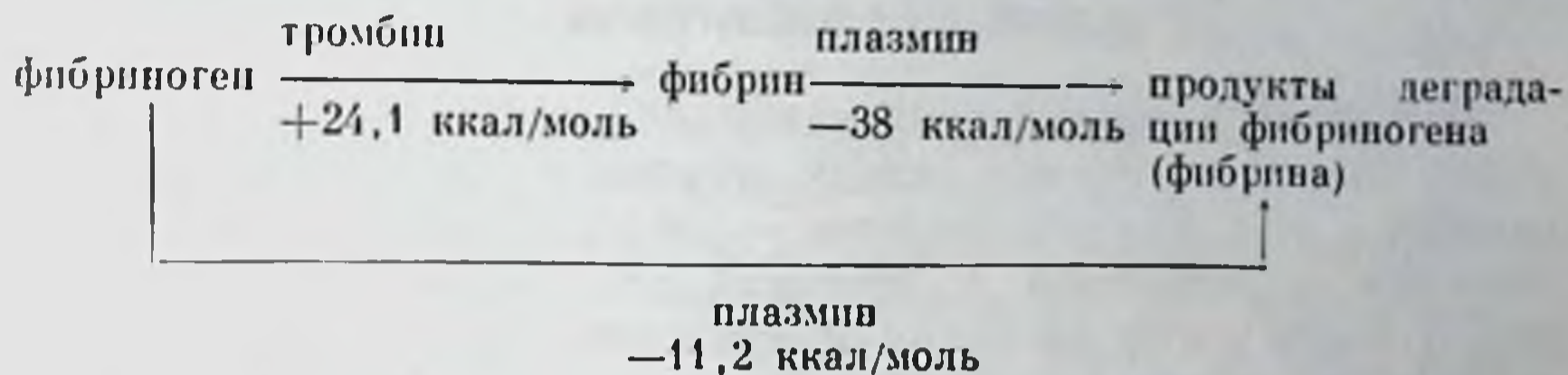


это свойство. Различают фрагмент X_1 — продукт деградации фибриногена, который удерживает на себе фибриншпентиды, и фрагмент X_0 — продукт деградации фибрина, не содержащий их (Sherman e. a., 1969; Niewiarowski, Nandi, 1971). Спонтанная полимеризация X_1 предотвращена за счет наличия у него избыточного отрицательного заряда, X_0 легко ассоциируется, превращаясь в фибрин. Таким образом, X_1 ведет себя как аналог фибриногена, а X_0 — как аналог фибрин-мономера.

Энергетические аспекты расщепления фибриногена и фибрина под действием плазмина были рассмотрены в работах М. А. Розенфельда с соавт. (1973г, 1974в). Авторами было установлено, что фибриногенолиз является эндотермической реакцией (рис. 57), ее тепловой эффект составляет 11,2 ккал/моль. При деградации молекулы фибриногена до конечных дериватов происходит гидролитический разрыв пяти пептидных связей, что соответствует поглощению тепла в 25 ккал/моль. Данная расчетная величина почти в 2 раза больше полученной экспериментально. Указанное расхождение может быть объяснено тем, что конечные продукты реакции D и E, оторванные от одной и той же области родительской молекулы фибриногена, вступают в комплексы друг с другом за счет нековалентных слабых взаимодействий (Budzynski e. a., 1967; Egberg, 1973; Furlan, 1973). Это, вероятно, сопровождается определенным положительным тепловым эффектом. Кроме того, выделение тепла происходит и в результате дополнительной гидратации этих фрагментов, на что указывают результаты спектрофотометрических исследований (М. А. Розенфельд и др., 1974в). Эти две причины и обуславливают, по всей видимости, снижение интегральной величины теплотогощения.

Реакция фибринолиза, так же как и фибриногенолиза, протекает с эндотермическим эффектом. В основе этого явления лежат аналогичные молекулярные механизмы. Наблюдаемое при этом большее изменение энтальпии (38 ккал/моль) является результатом следующего. Энтальпия, как известно, есть функция состояния, т. е. ее изменение не зависит от пути перехода,

и определяется только начальным и конечным состоянием системы. Ввиду идентичности физико-химических и биологических свойств продуктов деградации фибрина и фибриногена (Dudek e. a., 1970), различие в величинах изменений энтальпий фибринолиза и фибриногенолиза может быть объяснено положительным тепловым эффектом реакции превращения фибриногена в фибрин. Сказанное иллюстрируется следующей схемой:



Таким образом, эндотермический характер процессов фибринолиза и фибриногенолиза является результатом одновременно протекающих эндотермических протеолитических реакций и экзотермических гидратации и комплексообразования конечных дериватов.

Продукты деградации выполняют важную функцию в регуляции жидкого состояния крови. Исследованиями Laggien с соавт. (1966) было обнаружено, что фрагменты X и Y обладают сильнодействующей антикоагулянтной активностью. Фибриноген, не полностью лизированный под влиянием плазмينا, дает более выраженный антикоагулянтный эффект, чем продукты полного его расщепления. Фрагмент Y при этом ответствен за пик противосвертывающего действия в ранних стадиях деградации (Marder e. a., 1969).

Механизм подобного явления объясняется образованием комплексов между фибрин-мономером и дериватами фибрина (Niewiarowski e. a., 1968; Hawinger e. a., 1969). Авторы выражают мнение, что возникновение и диссоциация X₀-комплексов — это один из важных механизмов, приводящих к балансу между свертыванием и фибринолизом.

Fletcher с соавт. (1962) впервые указал на важность продуктов разрушения фибриногена как антикоагулянтов при патологических состояниях. В плазме и сыворотке больных с кровотечением, когда оно было следствием фибринолиза или дефибринации, были обнаружены фрагменты X и Y (Marder e. a., 1969). Эти же компоненты были найдены и в крови больных при внутрисосудистом образовании фибрина (Niewiarowski, Kowalski, 1957). По мнению некоторых авторов (Gallibore e. a., 1972), присутствие продуктов деградации в циркулирующей крови является индикатором, говорящим о фибринолитическом ответе на процессы внутрисосудистого свертывания.

Из сказанного очевидно, сколь необходимо определение стадийности фибринолиза в условиях клиники. Энергетический

подход к этой проблеме дает возможность использовать тепловой эффект в качестве своеобразного маркера реакции и на этой основе разработать принципиально новый регистрирующий тепловой (термографический) тест.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ. ТЕРМОГРАФИЯ — ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫЙ ТЕСТ В КОАГУЛОЛОГИИ

Имеющийся фактический материал о существовании в организме взаимоотношения между свертыванием и фибринолизом говорит о том, что обе системы — свертывающая и фибринолитическая — развились в процессе эволюции как связанные между собой и в то же время обособленные друг от друга, с диаметрально противоположными проявлениями физиологической активности.

Одновременное ускорение свертываемости крови и повышение ее фибринолитической активности при различных состояниях организма — это одна из защитно-приспособительных реакций и проявление механизма обратной связи, с помощью которого кровь поддерживается в жидком состоянии (В. Н. Балуда, Н. А. Ойвин, 1961; Logand, 1965). При чрезмерном поступлении прокоагулянтов или фибринолитических агентов нарушается сбалансированность обеих систем. Тенденция к гиперкоагуляции и образованию фибрина может быть как следствием усиления активаторов коагуляции или ингибиторов лизиса, так и результатом снижения активности ингибиторов коагуляции или активаторов лизиса (К. Раби, 1974). Тенденция к гипокоагуляции или дефибринации объясняется прямо противоположными пригинами. Таким образом, развитие патологического состояния системы свертывания крови следует рассматривать как нарушение механизма физиологической саморегуляции, приводящее к превалированию действия одного звена системы свертывания крови над другим. Подобное положение является основополагающим при проведении клинических исследований и развития методов лабораторной диагностики.

Широкое распространение получили биохимические методы изучения свертываемости крови. Однако они не всегда дают полное представление о состоянии этого сложного процесса, так как многие показатели колеблются в широких пределах даже у здоровых людей, а при склонности к тромбозу ускорение общей свертываемости выражено настолько незначительно, что определить его с помощью данного теста не всегда возможно. Кроме того, по одному или даже нескольким показателям часто не удастся выявить гипер- или гипокоагуляционную склонность, так как она зависит не только от активности отдельных факторов, но и от влияния многих эндо- и экзогенных причин.

В настоящее время биохимический метод коагулограмм дополнен большим количеством показателей, благодаря чему информация о состоянии системы свертывания крови значительно расширилась. Однако одновременно увеличилась и его трудоемкость. Метод коагулограмм обладает также субъективностью, ввиду того что выбор и величина показателей часто зависят от квалификации и навыка исполнителя.

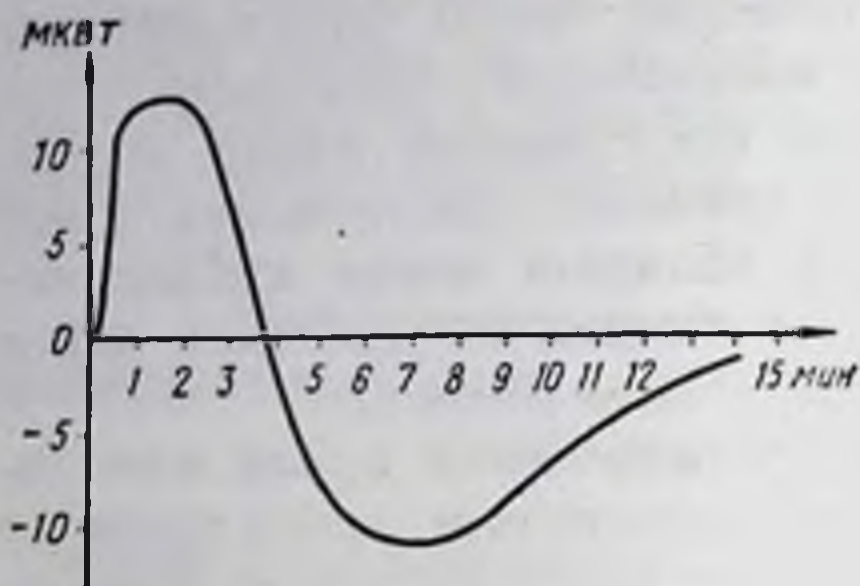
По мере развития учения о свертываемости крови предлагались новые методы лабораторной диагностики, среди которых особое распространение и признание получил метод тромбоэластографии. Он также не всегда отвечает современным требованиям клиницистов, так как не обладает достаточной чувствительностью. Некоторые исследователи (З. Г. Арлозоров, 1961; С. Ш. Пинкус, 1972) считают, что метод не позволяет четко разграничивать на кривых тромбоэластограммы моменты наступления полного свертывания крови и начала фазы эластичности сгустка, не дает представления о скорости нарушения ретракции сгустка и в связи с инверсностью затрудняет восприятие изображения. Кроме того, метод тромбоэластографии практически не извлекает информации об уровне фибринолитической активности. Следует отметить также, что им регистрируются не сами биохимические реакции, а следствие их — образование и лизис сгустка по изменению вязкости системы, что не всегда находится в прямой функциональной зависимости.

Из вышесказанного очевидно, сколь велика актуальность создания регистрирующего теста, позволяющего обнаружить сдвиги одновременно как в свертывающей, так и в фибринолитической системах крови и подойти к причинам патологических состояний на молекулярном уровне.

В исследованиях М. А. Розенфельда с соавт. (1973, 1974) была установлена определенная энергетическая взаимосвязь между процессами свертывания и фибринолиза *in vitro*. Иницируя образование и лизис фибринового сгустка добавлением в плазму смеси тромбина и стрептазы, удалось получить термограмму, состоящую из двух участков: экзотермического, характеризующего свертывание, и эндотермического, характеризующего фибринолиз (рис. 58). Форма термограммы выявляет кинетику процесса. В результате действия тромбина фибриноген плазмы, проходя через ряд последовательных превращений, образует полимер. Однако процесс не заканчивается формированием сгустка, так как в дальнейшем под влиянием стрептазы начинается сложная цепная реакция, ведущая к фибринолизу. Это приводит к постепенному переходу кривой в эндотермическую область. Возвращение термограммы к исходному нулевому уровню характеризует полное прекращение всех биохимических реакций.

Здесь следует указать на то, что метод термографии позволяет проследить все три стадии фибринолиза до образования

Рис. 58. Термограмма процессов свертывания и фибринолиза для плазмы доноров.



конечных продуктов деградации. В то же время тромбоэластография регистрирует лишь расщепление исходной молекулы и ее первого фрагмента X, т. е. те стадии, которые протекают со значительным изменением вязкости системы.

Интегральные тепловые эффекты процессов образования и лизиса фибринового сгустка из расчета на моль фибриногена соответственно составляют 25,9 ккал (108 кдж) и 44 ккал (183 кдж).

Переход фибриногена в фибрин, катализируемый тромбином, сопровождается отрицательным изменением энтальпии, равным 39,6 ккал/моль (А. Н. Клейменов, М. А. Розенфельд, 1975). В свою очередь теплопоглощение реакции-фибринолиза должно на данную величину превышать тепловой эффект фибринолиза ($-11,2$ ккал/моль) (М. А. Розенфельд и др., 1974) и, следовательно, составляет $-50,8$ ккал/моль.

Таким образом, энергетические закономерности процессов, одновременно протекающих в свертывающей и фибринолитической системах, полностью сохраняются. Некоторое уменьшение тепловых эффектов положительного и отрицательного участков термограммы является результатом частичного взаимного наложения процессов образования и растворения фибринового сгустка.

Полученная термограмма характеризует протеолитические реакции, разыгрывающиеся на одной исходной молекуле фибриногена и протекающие с противоположными тепловыми эффектами. Это позволяет рассматривать их как антиподы не только в физиологическом, но и в энергетическом плане. Малейшие изменения в активности гемостазиологического процесса, а также воздействия различных факторов будут приводить к изменению формы и параметров термограммы. Она является функцией практически всех звеньев и компонентов системы свертывания крови.

Последнее положение нуждается в дополнительном разъяснении. Метод термографии непосредственно отражает взаимосвязь систем свертывания и фибринолиза. Активность анти-свертывающих механизмов энергетически проявляется в экзотермических эффектах различных реакций комплексообразо-

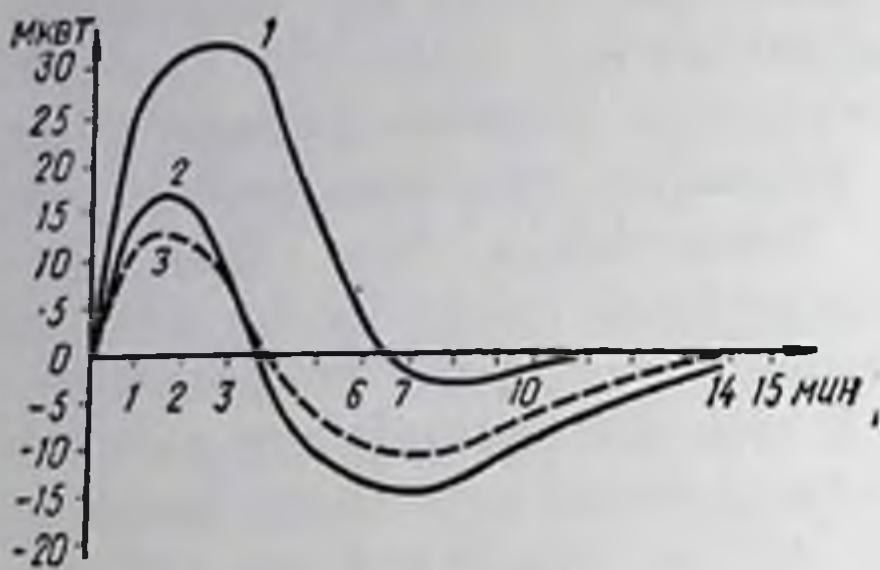
вания гепарина (М. А. Розенфельд и др., 1972). Их наложение на теплоту процесса фибринообразования означало бы, что возрастание, например, положительного участка термограммы можно интерпретировать как усиление свертывающего или антикоагулянтного потенциала. Естественно, что такая диаметрально противоположная информация свела бы на нет все усилия по созданию диагностического теста термографии. К счастью, этого не происходит. В тепловом отношении реакция взаимодействия гепарина с фибриногеном является доминирующей (М. А. Розенфельд и др., 1973в). Однако и она при физиологических условиях протекает со столь незначительным эффектом по сравнению с тепловой реакцией перехода фибриногена в фибрин, что им можно пренебречь. Тем не менее гепарин, соединяясь с фибриногеном, блокирует действие тромбина, в результате чего интенсивность тепловыделения ингибируется. Таким образом, антисвертывающее звено гемостаза оказывает опосредованное влияние на энергетическую взаимосвязь процессов коагуляции и фибринолиза.

В практическом отношении, для количественной интерпретации термографических результатов (М. А. Розенфельд с соавт. 1975б) предложили следующие безразмерные параметры: K_1 , K_2 — интегральные коэффициенты свертывания (фибринолиза), равные отношению теплового эффекта свертывания (фибринолиза) исследуемой плазмы к тепловому эффекту, полученному на плазме донора. Величины этих коэффициентов определяются как интенсивностью реакций, так и содержанием фибриногена в плазме. Коэффициент интенсивности I_1 для свертывания и I_2 для фибринолиза не зависят от концентрации фибриногена, так как $I_1 = K_1/K_c$, $I_2 = K_2/K_c$. Здесь K_c — коэффициент концентрации белка, равный отношению содержания его в исследуемой плазме к содержанию в плазме донора. Все перечисленные величины дифференцированно характеризуют состояние свертывающей и фибринолитической систем. В связи с этим, по мнению авторов, главным параметром является критерий интенсивности $K = K_1/K_2 = I_1/I_2$, учитывающий энергетическую взаимосвязь между системами. При нормальном уровне их активности критерий близок к единице. Явления гипер- или гипокоагуляции будут сопровождаться соответственно увеличением или уменьшением величины K . Отклонение этого параметра от нормы указывает на наличие патологии, а тенденция к отклонению — на возможные причины подобного состояния.

Разработанный метод термографии дает возможность поновому, с энергетических позиций, оценивать состояние системы свертывания крови в норме и при патологии.

Метод проходил апробацию в ряде клинических и научно-исследовательских институтов Москвы, ибо только подобное испытание могло окончательно выявить целесообразность применения данного теста в клинической практике и его преимуществ.

Рис. 59. Термограммы процессов свертывания и фибринолиза обследуемых групп больных (кривая 3—термограмма донора).



щества перед другими, используемыми в настоящее время. При обследовании больных, склонных к внутрисосудистому тромбообразованию, М. А. Розенфельд с соавт. (1975б) установили резкое увеличение теплоты свертывания на фоне угнетения эндотермического эффекта (рис. 59, кривая 1). В результате критерий интенсивности возрастает в несколько десятков раз относительно нормы, что указывает на ярко выраженную тенденцию к гиперкоагуляции. Развитие подобного состояния осуществляется несколькими возможными путями: усилением активаторов и субстратов коагуляции, снижением естественных антитромбинов, депрессией фибринолитической системы и повышением активности ее ингибиторов. Все это приводит к нарушению молекулярных механизмов реакций свертывания и фибринолиза. В частности, увеличение содержания XIII фактора (Е. А. Хрущева, М. Н. Титова, 1969, 1971; М. Н. Титова, 1973) способствует формированию дополнительного числа ковалентных сшивок фибрина, что проявляется в избыточном экзотермическом эффекте реакции.

Крайне выраженное уменьшение величины теплопоглощения фибринолиза предполагает качественные изменения в механизме процесса. Лизис фибрина не протекает до конечных дериватов, а обрывается в промежуточных стадиях. Это подтверждается также сравнением термо- и тромбоэластограмм: несоответствие во времени регистрации фибринолиза, характерное для донора, в данном случае практически исчезает. Одной из возможных причин этого является увеличение содержания ингибиторов плазминогена (А. И. Грицюк, 1969). Таким образом, применение термографического теста показало, что склонность к внутрисосудистому тромбообразованию у обследуемых больных связана с нарушением энергетической взаимосвязи свертывающей и фибринолитической систем.

Интересные результаты могут быть получены для группы больных с умеренно выраженной патологией в системе свертывания крови. Параметры свертывания и фибринолиза (рис. 59, кривая 2) возрастают однонаправленно, критерий интенсивности остается при этом в пределах нормы, т. е. с энергетических позиций наблюдается явление физиологической компен-

сации. Организм нейтрализует гиперкоагуляцию, увеличивая свой литический потенциал.

Клинические испытания теста термографии и его сравнение с методами тромбоэластографии и коагулограмм показало, что он является высокочувствительным и может быть использован для диагностики ранних нарушений в системе гемостаза.

В настоящее время метод внедрен в клиническую практику ряда институтов, и, хотя окончательные выводы о повсеместном его использовании делать еще рано, очевидно, что новый биофизический подход к проблеме исследования системы свертывания крови весьма перспективен.

Все изложенное выше позволяет применительно к крови вообще и к видам посмертной крови в частности произвести ряд исследований, направленных на выяснение причин патологического состояния системы свертывания крови с молекулярных позиций. Сопоставление результатов, полученных в норме и при патологии, дает возможность определить, нарушение какого звена гемостаза является при этом доминирующим.

Кроме того, прослеживание каждой из стадий расщепления фибрина и фибриногена позволит вскрыть природу повышенной активности фибринолиза для специальных видов патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Алисиевич В. И., Науменко В. Г.* К вопросу о скоропостижности смерти от «бессимптомного» атеросклероза. — «Суд. мед. экспертиза», 1961, т. 4, № 2, с. 26—30.
- Андреевко Г. В.* Фибринолиз. М., 1967.
- Аничков С. В.* О действии ядов на периферические сосуды человека по опытам на изолированных пальцах. — В кн.: Сборник научных трудов в честь 50-летия научно-врачебной деят. главного врача Обуховской больницы проф. А. А. Нечаева». Пт. 1922, с. 24—33.
- Арапов Д. А., Симолян К. С.* Лечебная сыворотка Н. Г. Беленького в клинической практике. М., «Медгиз», 1957.
- Арутюнян М. С., Шведский Б. П.* Опыт переливания трупной крови. — «Сов. хир», 1934, т. 7, № 2—3, с. 180—194.
- Багдасаров А. А.* Основные перспективы дальнейшего развития гематологии и переливания крови в СССР. — «Пробл. гематол.», 1959, т. 4, № 1, с. 3—7.
- Баклыкова Н. М.* Абсорбция на фибрине, как один из путей дезинтоксикации при перитоните. — В кн.: Успехи экспериментальной и клинической медицины. М., 1967, с. 158—260.
- Бакулев С. И., Николаенков Ю. В.* Осмотическая резистентность эритроцитов трупной крови. — «Сборник трудов по судебной медицине и судебной химии». Вып. 3. Пермь, 1969, с. 224—227.
- Балаховский С. Д., Гинзбург Ф. Г.* Посмертные изменения крови. «Нов. хир. арх.», 1932, т. 27, № 2, с. 223—250.
- Баренбойм С. И., Каплан А. В.* Переливание плацентарной крови. «Сов. хир.», 1934, № 7, с. 2—3.
- Бачу Г. С., Ункуца В. Г.* О скоропостижной смерти в Молдавии. — «Здравоохранение» (Кишинев), 1971, № 1, с. 55—257.
- Беленький Д. Н.* Экспериментальные материалы к изучению о переливании крови. — «Нов. хир. арх.», 1929, т. 17, № 2, с. 189—233, № 3, с. 327—370; № 4, с. 482—532.
- Беленький Л. Н.* Опыт переливания консервированной крови. — «Труды 2-й Всесоюзной конференции филиала Центрального ин-та гематологии и переливания крови». М.—Л., 1936, с. 87—89.
- Беленький Н. Г.* Современное состояние проблемы производства кровезаменителей и пути интенсификации их изготовления из крови убойного скота. М., 1957.
- Берлин А. А., Вольфсон С. А.* Кинетический метод в синтезе полимеров. М., «Химия», 1973.
- Бессмертный В. С.* Материалы к истории переливания крови в России. — «Вестн. хир.», 1940, т. 59, № 4, с. 401—408.
- Богомолова Л. Г.* Гемостатическая губка. Дисс. докт. Л., 1953.
- Бондаренко Е. И., Заева С. П.* О бактерицидности консервированной крови. — В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови» (Труды Ин-та гематологии и переливания крови). Вып. 13—14, 1936, с. 173.
- Ботезату Г. А.* Содержание остаточного азота в сыворотке трупной крови. Докл. 6-й научной конференции молодых ученых Молдавии (Секция медицины). Кишинев, 1969, с. 25—27.

- Бочаров А. А.* Осмотическая резистентность эритроцитов трупной крови. — «Сов. хир.», 1939, № 5, 790—796.
- Брюхоненко С. С., Янковский В. Д., Кречетова Н. И.* К вопросу о свертывании крови умирающего организма. — В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови (Труды Ин-та гематологии и переливания крови). Вып. 9—10, 1935, с. 207.
- Буяльский И.* О переливании крови. — «Воен.-мед. ж.», 1846, т. 47, № 1, с. 7—23.
- Быстрова В. А.* Множественные причины смерти и их международная сопоставимость. — В кн.: Вопросы санитарной и медицинской статистики. М., 1971, с. 45—47.
- Вахрамеев П. И.* Материалы к вопросу об обратном переливании крови, излившейся в брюшную полость. — «Нов. хир. арх.», 1936, т. 37, № 3, с. 439—442.
- Веселкин П. Н., Капица Л. М.* Экспериментальные наблюдения по вопросу о переливании уремической крови. — «Вести. хир.», 1936, т. 48, с. 9—17.
- Владимиров Г. Е.* Биохимия и физиология. Л., 1940.
- Вольфсон Т. И., Шевченко И. А.* Определение С-реактивного белка при некоторых желудочно-кишечных заболеваниях. — «Лабор. дело», 1962, № 6, с. 31—33.
- Воронов Я. К., Спивак Р. Я.* Применение утильной крови больных гипертонией. — «Клин. мед.», 1941, т. 19, № 1, с. 95—100.
- Воскресенский Н. А.* Профилактическое применение плацентарной крови в родах. — Материалы юбилейной 5-й научно-практ. конф. врачей Южной ж. д. Харьков, 1967, с. 203—205.
- Гальперин Ю. М., Чудинов А. А.* Нервно-гуморальные факторы нарушения моторной деятельности желудка и кишечника при экспериментальном перитоните. — В кн.: Актуальные вопросы неотложной хирургии. М., 1967, с. 163—169.
- Гарина М. М.* Резус-фактор в кадаверной крови. Докл. на научн. сессии, посвящ. применению трупной крови и некоторым вопросам гематологии. Апр. 1965. — «Труды Московск. гор. научно-исслед. ин-та скорой помощи». Т. 14, 1967, с. 109—111.
- Гасанов Г. И.* Влияние различных методов смешивания крови с консервантом на некоторые биологические сдвиги консервированной крови при различных сроках ее хранения. Дисс. канд. Кировабад, 1955.
- Генес В. С., Арнауттов А. К., Джафаров Г. К.* Определение токсичности плазмы крови при острой лучевой болезни по парамедианной реакции. — В кн.: Действие ионизирующих излучений на животные организмы. Киев, 1958, с. 21.
- Горошников Э. А.* Изменения содержания неорганического фосфора крови у больных эпидемическим гепатитом. — «Врач. дело», 1966, № 1, с. 114—116.
- Гринченко Е. С., Савельев О. И.* Влияние режима на содержание неорганического фосфора у подростков. — Сборник аннотаций научно-исслед. работ по гигиене детей и подростков за 1965—1966 гг. М., 1968, с. 33—34.
- Грицюк А. И.* Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования. Киев, «Здоровье», 1969.
- Гроздев Д. М.* Итоги переливания случайной (утильной) крови за 1933 год. — «Нов. хир. арх.», 1934, т. 32, № 3—4, с. 416—433.
- Громов Л. И., Савина Е. А.* Опыт изучения скоропостижной смерти. — «Суд.-мед., экспертиза», 1960, т. 3, с. 7—12.
- Гусев Б. Н.* Применение крови уремиков для трансфузий. — «Сов. хир.», 1935, т. 7, с. 24—27.
- Гутионтова К. П.* Использование посмертной крови. — В кн.: Актуальные вопросы клинической медицины. М., 1963, с. 71—79.
- Гутионтова К. П.* Минеральный и биохимический состав постагональной крови. — В кн.: Переливание трупной крови и некоторые вопросы гомопластики. М., 1967, с. 51—54.

- Гутионтова К. П.* Переливание посмертной крови.— В кн.: Материалы 10-го Пленума научного об-ва хирургов УССР. Киев, 1967.
- Гутионтова К. П.* К вопросу о гиперкальемии постагональной крови.— В кн.: Актуальные вопросы неотложной хирургии. М., 1967, с. 297—301.
- Гутионтова К. П.* Некоторые особенности постагональной крови.— «Пробл. гематол.», 1968, № 5, с. 20—21.
- Гутионтова К. П., Романыхева Л. Г.* К вопросу об остаточном азоте постагональной крови.— В кн.: Актуальные вопросы неотложной хирургии. М., 1967, с. 329—333.
- Дволайцкая-Барышева К. М.* Роль сапрофитов в проблеме консервирования крови. Дисс. докт. М., 1947.
- Демченко А. П.* Оптические исследования фибриногена, его активного фрагмента и перехода фибриногена в фибрин. Дис. канд. Киев, 1972.
- Денисов В. М.* О некоторых особенностях посмертной крови.— В кн.: Вопросы гематологии и трансфузиологии. Горький, 1967, с. 115—117.
- Дервиз Г. В., Сафурова И. В., Лазаревский С. А.* О фибринолитической активности консервированной трупной крови.— «Пробл. гематол.», 1964, т. 9, № 3, с. 49—53.
- Державцев М. А.* Утильная кровь в проблеме донорства.— «Сов. хир.», 1935, № 8, с. 52—59.
- Долгова Р. М.* К вопросу о скоропостижной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.— Тезисы докл. научной конф. Челябинск. мед. ин-та. Челябинск, 1970, с. 131—132.
- Евгеньев-Тиш Е. М.* К вопросу о распространении кишечной палочки в трупe человека.— Сборник научных работ Саратовск. отделения Всесоюзн. научного об-ва судебной медицины и криминалистики. Вып. 3, Саратов, 1961, с. 120—126.
- Ерзинкян К. Л.* Спектрофотометрические исследования реакции комплексобразования фибриногена и гепарина в видимой области. Биологический журнал Армении, 1974, т. XXVII, № 9, с. 110.
- Ефимов В. С.* Исследование действия протаминхлорида на свертывание крови, его взаимодействие с гепарином. Дис. канд. М., 1969.
- Жарков П. М.* Влияние температуры на скорость развития трупного окоченения гладкой мускулатуры.— В кн.: Вопросы теоретической и клинической медицины. Рязань, 1967, с. 208—209.
- Завелева Ф. Д.* Трансфузия крови гипертоников и ее влияние на гематопоз. — «Клин. мед.», 1945, т. 23, № 3, с. 68—71.
- Заготовка и использование фибринолизной крови и посмертных тканей.* Л., 1966. Авт.: С. В. Рыжков, Ю. Я. Кулешова, И. А. Сироко, Г. И. Барков.
- Залкинд Е. С.* Трансфузионный сифилис и его предупреждение. Л., 1943.
- Ильин В. С.* О причинах жидкого состояния крови внезапно погибших людей.— Сборник трудов Бюро Главной суд.-мед. экспертизы и кафедры судебной медицины мед. ин-та. Вып. 4, Душанбе, 1954, с. 69.
- Иохведе В. П.* Азотемия при инфаркте миокарда.— «Труды 14-го Всесоюзн. съезда терапевтов». М., 1958, с. 398—400.
- Капланский С. Я.* Миперальный обмен. М.— Л., 1939.
- Караванов Г. Г.* Фагоцитарная деятельность лейкоцитов трупной крови.— В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови. (Труды Ин-та гематологии и переливания крови). Вып. 9—10, 1935, с. 96—99.
- Кассирский И. А.* Переливание крови. Ташкент, 1941.
- Китаев Ю. М.* К вопросу о посмертных изменениях фибриллярного аппарата скелетных мышц.— «Суд.-мед. экспертиза», т. 5, № 2, с. 34—37, 1962.
- Клейменов А. Н., Розенфельд М. А., Пирузян Л. А.* Микрокалориметрические исследования реакции перехода фибриногена в фибрин, катализируемой тромбином. В кн.: 4-я Всесоюзная конференция по те-

- ретическим и клиническим вопросам свертывания крови и фибринолиза. Саратов, 1975.
- Колосов Д. З., Дмитров В. С.* К вопросу о причинах внезапной летальности у лиц пожилого возраста. — «Воен.-мед. ж.», 1967, № 4, с. 74—75.
- Костюков М. Х.* К изучению гомопластики с трупа: как долго остаются ткани стерильными после смерти. — «Нов. хир. арх.», 1927, т. 4, кн. 1, с. 3—9.
- Кравков Н. П.* Данные и перспективы по оживлению тканей умерших. — В кн.: Сборник научн. трудов в честь 50-летия научно-врачебной деят. главного врача Обуховской больницы проф. А. А. Нечаева. П., 1922, с. 5—9.
- Кравченко И. В., Волков В. Е., Федотов С. Д.* Содержание калия и натрия в консервированной крови. — «Проблемы гематологии», 1966, № 1, 40—42.
- Кукель А. С., Димович Н. А.* Случайная кровь как материал для трансфузий. — «Хирургия», 1934, № 3, с. 36—45.
- Кулябко А. А.* Опыт оживления сердца (предварительное сообщение). «Журн. мед. химии и органотерапии», 1902, № 25—26, с. 109—118.
- Лерман Н. А., Гударева Н. А.* К вопросу о влиянии хлороформа и световых групп барбитуратовой кислоты на количество восстановленного глутанина крови. М., 1937.
- Майроновский С. Г.* Каталитические и клинические волны в полярографии. М., 1966.
- Малко-Скрозь В. П., Люттик Э. А.* Опыт определения бактериостатической активности крови. Проблемы туберкулеза, 1973, № 5, с. 85—86.
- Маркарьян О. И.* О тепловом балансе мертвого тела (в условиях воды и воздуха) и трупном окоченении. — Сборник трудов Казахск. отделения Всесоюзн. науч. об-ва судебных медиков и криминалистов. Вып. 4, Алма-Ата, 1961, с. 17—20.
- Маркова И. В.* Влияние гормонов коры надпочечника на развитие посмертного окоченения скелетной мускулатуры. — «Бюлл. exper. биол.», 1961, т. 51, № 6, с. 45—46.
- Марченко Н. П.* Изменение содержания калия в жидкости стекловидного тела в зависимости от срока смерти. — «Суд.-мед. экспертиза», 1966, т. 9, № 4, с. 3—4.
- Мережинский М. Ф., Черкасова Л. С.* Основы клинической биохимии. М., 1965.
- Михайлова А. А., Градова Л. И.* К вопросу возможности переноса сифилиса с кровью донора, страдающего латентной фазой этого заболевания. — «Пробл. гематол.», 1971, т. 16, № 7, с. 50—51.
- Мишуров Э. А., Эпштейн И. М., Девиз Г. В.* Получение величины кислородной емкости крови и кривых диссоциации оксигемоглобина методом полярографической кулонометрии. — «Бюлл. exper. биол.», 1972, № 9, с. 123—125.
- Неговский В. А.* Патолофизиология и терапия агонии и клинической смерти. М., 1954.
- Образование* вторичного комплекса адреналин — гепарин — фибриноген и его свойства. *Вопр. мед. химии*, 1975, т. XXI, № 1, с. 65. Авт.: Б. А. Кудряшов, Л. А. Ляпина, Е. С. Житникова, В. В. Образцов.
- Основные причины смерти населения в некоторых странах.* — «Хроника ВОЗ», 1960, т. 14, № 5—7, с. 195—197.
- Основные причины смерти.* Северная Африка, Европа; Океания. — «Хроника ВОЗ», 1964, т. 18, № 11, с. 424—427.
- Пафомов Г. А.* Дыхательные свойства крови внезапно погибших и умерших после агонии. — В кн.: Переливание трупной крови и некоторые вопросы гомопластики. М., 1967, с. 125—131.
- Пономарев Ю. Т., Токарев О. Ю.* Изменение свертывающей системы крови у кроликов, крыс и собак при внезапной гибели. — «Бюлл. exper. биол.», 1964, т. 57, № 5, с. 39—41.

- Предтеченский В. Е.* Руководство по клиническим и лабораторным исследованиям. Изд. 5-е, М., 1960.
- Раби К.* Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М., «Медицина», 1974.
- Розентул М. А.* Сифилис. М., «Медгиз», 1957.
- Розенфельд Е. Л.* Особенности строения и свойств некоторых гликопротеинов крови.— В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. Под ред. В. Н. Ореховича. М., 1962, с. 50—65.
- Розенфельд М. А., Ерзинкян К. Л., Пирузян Л. А.* Исследования термодинамических параметров реакции комплексообразования молекул фибриногена и гепарина методом калориметрического титрования. В кн.: Расширенные тезисы докладов VI Всесоюзной конференции по калориметрии. Тбилиси, 1973, с. 469.
- Розенфельд М. А., Хавкина Л. С., Пирузян Л. А.* Микрокалориметрия, как принципиально новый метод исследования состояния системы свертывания крови в норме и патологии. В кн.: Расширенные тезисы докладов VI Всесоюзной конференции по калориметрии. Тбилиси, 1973, с. 465.
- Розенфельд М. А., Ерзинкян К. Л., Пирузян Л. А.* Исследование молекулярного механизма реакции комплексообразования фибриногена методами УФ-видимой и ИК-спектроскопии. В кн.: Тезисы докладов II Всесоюзной конференции по спектроскопии биополимеров. Харьков, 1974, с. 49.
- Ротанова П. И.* Сбор плацентарной крови и ее значение для клинической практики.— Материалы к 6-й научн. сессии Мед. совета. Л., 1966, с. 143—146.
- Рубакин Н. А.* Испытания доктора Исаака. Старшая быль. Изд. 6-е. М., 1901.
- Сазновская Г. К.* Изменения токсических для парамеций свойств сыворотки крови при экспериментальной ожоговой болезни.— «Пат. физиол.», 1965, т. 9, № 1, с. 56—59.
- Свадковский Б. С.* О биохимических исследованиях трупной крови.— В кн.: Вопросы травматологии, скоростной смерти и деонтологии в экспертной практике. М., 1963, с. 67—72.
- Святощик В. Л.* К исследованию трупного окоченения в скелетной мускулатуре. М., 1965.
- Северова Е. Я., Зайцева А. И., Денищикова Д. И.* К вопросу организации гематологической службы в Москве. Проблемы гематологии, 1974, 8, с. 50—51.
- Сегаль Г. И., Берман С. С.* К вопросу о переливании уремической крови.— В кн.: Труды Центральн. ин-та клинической и экспериментальной гематологии. Вып. 11—12. М.—Л., 1935, с. 187—190.
- Сидоров С. М.* Влияние на скорость наступления трупного (мышечного) окоченения. Дисс. канд. Алма-Ата, 1954.
- Симомян К. С.* Белковые нарушения в патогенезе острой кишечной непроходимости. М., 1961.
- Симомян К. С.* Путь хирурга. М., 1963.
- Симомян К. С.* Терминальное состояние.— В кн.: «Актуальные вопросы клинической медицины. М., 1963, с. 5—16.
- Симомян К. С.* Спаечная болезнь. М., 1966.
- Симомян К. С.* Перитонит. М., 1971.
- Симомян К. С., Гутинтова К. П.* Характеристика агональной крови и возможности ее клинического использования.— В кн.: Материалы научн. конф. по проблеме заготовки и переливания крови. Л., 1963, с. 33—34.
- Скундина М. Г.* Переливание трупной крови. Дисс. докт. М., 1940.
- Скундина М. Г., Баренбойм С. И.* О переливании трупной крови людям.— «Труды 22-го Всесоюзн. съезда хирургов». М., 1934, с. 183—185.
- Скундина М. Г., Гинзбург Р. Е., Русиков А. В.* Биохимические изменения в трупной крови.— «Сов. хир.», 1935, т. 6, № 7, с. 80—89.

- Сорокина А. И., Брейте А. И.* Материалы к переливанию уремической крови. — «Нов. хир. арх.», 1933, т. 29, № 2, с. 266—271.
- Спасокукоцкий С. И.* Обеспечение хирургической клиники кровью для переливания путем использования случайной крови. — В кн.: Спасокукоцкий С. И. Труды. Т. 1—2. М., 1947—1948.
- Спектрофотометрические* исследования реакции комплексообразования фибриногена с антикоагулянт гепарином (КФГ). Известия АН СССР, 1974, № 6, с. 920. Авт.: К. Л. Ерзинкян, А. М. Розенфельд, А. Г. Тер-Маркарян, Л. А. Пирузян, Б. А. Кудряшов, Л. А. Ляпина.
- Торосян А. С.* История и современное состояние вопроса о механизме трупного окоченения. — Сборник трудов Бюро главного суд.-мед. эксперта и кафедра судебной медицины Ереванск. мед. пв-та. Вып. 3. Ереван, 1961, с. 137—150.
- Туровец П. П.* Данные о некоторых исследованиях крови, взятой из сосудов кожи в области трупных пятен. — «Труды суд.-мед. экспертов Украины», Киев, 1962, с. 32—34.
- Федоров С. П.* Хирургия на распутье. М., 1927.
- Филатов А. П., Головин Г. В.* Успехи переливания крови в СССР и роль советских хирургов в развитии этого метода за 40 лет. — «Вестн. хир.», 1957, т. 79, № 7, с. 3—17.
- Филомафитский А. М.* Трактат о переливании крови (как единственном средстве во многих случаях спасти угасающую жизнь), составленный в историческом физиологическом и хирургическом отношении. М., 1848.
- Характеристика* фибринолизной крови. — В кн.: Актуальные вопросы неотложной хирургии. М., 1967, с. 301—328. Авт.: Е. Г. Цуринова, Е. Г. Кашкина, Н. Б. Соколов, И. М. Суворов, А. А. Слащева, Л. И. Сорина, Л. М. Бойчук и др.
- Цуринова Е. Г.* Применение фибринолизной крови. Дисс. докт. М., 1956.
- Цуринова Е. Г.* Переливание фибринолизной крови. М., 1960.
- Черквашский Н. Б., Коршунова Н. И.* О количественном изменении гемоглобина в крови трупов. — «Суд.-мед. экспертиза», 1968, т. 11, № 4, с. 21—23.
- Шамов В. Н.* Возникновение идей переливания крови от трупа и дальнейшие перспективы применения фибринолизированной крови. — «Экспер. хир.», 1958, № 5, с. 8—14.
- Шамов В. Н., Еланский Н. Н.* Изоагглютинирующие свойства человеческой крови, значение их для хирургии и способы определения. — «Нов. хир. арх.», 1923, т. 3, № 3, с. 565—595.
- Шамов В. Н.* Переливание кров. В кн.: Хирургія, Київ, 1938, с. 63—90.
- Шамов В. Н., Филатов К. И.* Руководство по переливанию крови. М.—Л., 1940, с. 230—265.
- Шмулевич Я.* О влиянии согревания мышц на их механическую работу. Дисс. СПб., 1869.
- Энгельс Ф.* Диалектика природы. М. «Госполитиздат», 1948.
- Эпштейн И. М.* Устройство для исследования дыхательной функции крови. Изобретение № 162626. — «Бюлл. изобретений», 1964, № 10, с. 48.
- Эпштейн И. М.* Факторы кислородного питания ткани и полярографические методы их исследования. Дис. канд. М., 1967.
- Эпштейн И. М.* Скорость деоксигенации эритроцитов в норме, при физических нагрузках и некоторых заболеваниях. В кн.: Оксигиотические и аноксигиотические процессы при экспериментальной и клинической патологии. «Наукова думка». Киев, 1975, с. 249—251.
- Юдин С. С.* Переливание посмертной крови. — В кн.: Вопросы военно-полевой хирургии и переливание посмертной крови. М., 1960, с. 309—545.
- Якубсон А. К.* Ложноположительная реакция Вассермана. — «Вестн. дерматол.», 1957, № 1, с. 37—40.

- Abildgaard U.*— «Folia Haematol.», 1972, 408.
- Baier H.* Leberzellpermeabilität unter dem Einfluss von Prednisolon.— «Klin. Wschr.», 1959, Bd 37, S. 1127—1129.
- Baier H.* Lebererkrankungen und Serumenzyme.— «Medizinische», 1959, Bd 46, S. 2222—2228.
- Böhm P., Baumeister L.* Über das Vorkommen neuraminsäurehaltiger Glykoproteide in Körperflüssigkeiten.— «Hoppe—Seyler. Zt physiol. Chem.», 1956, Bd 305, S. 42—50.
- Bottiger L. E., Carlson L. A.* Electrophoretic studies on serum glucoproteins.— «Clin. chim. Acta», 1960, v. 5, p. 812—817.
- Briccker N. S., Wesson L. G., Jr.* Plasma electrolyte concentrations in ambulatory cardiac patients.— «Circulation», 1953, v. 7, p. 687—689.
- Chinsky M., Sherry S.* Serum transaminase as a diagnostic acid.— «Arch. intern. Med.», 1957, v. 99, p. 556—568.
- Chinsky M., Wolff R. J., Sherry S.* Serum transaminase activity: A comparison of the pyruvic and oxalacetic transaminases.— «Am. J. med. Sci.», 1957, v. 233, p. 400—408.
- Colldahl H.* A study of serum enzymes in patients suffering from period of respiratory insufficiency, especially asthma and emphysema.— «Acta med. scand.», 1960, v. 166, p. 399—400.
- Collen D.*— «Scand J. Haematol.», 1971, v. 13, p. 75.
- Colman C., Longmuir J.* A new method for registration of oxyhemoglobin dissociation curves.— «J. Appl. Physiol.», 1963, v. 18, N 2, p. 420.
- Dameshek W.* Bone marrow transplantation in man.— «Med. Times.», 1961, v. 89, p. 139—144.
- Danila J., Comorosan S., Mincu J., Ilie E.* Transminaza serica si semnificatia sa in afectiunile hepatice.— «Med. interna», 1960, v. 12, p. 23—32.
- Davson H.* Permeability of the erythrocyte to cations.— «Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol.», 1940, v. 8, p. 255.
- Egberg N.* Experimental and clinical studies on the thrombin-like enzyme form the venom of *Bothrops atrox* on the primary structure of fragment E. Stockholm, 1973, p. 47.
- Fabre J.* Ödeme und ihre Behandlung. Basel, 1961, 71 S.
- Fabre J., Plattner H., Duckert-Maulbetsch A.* Sur le metabolisme de electrolytes dans l'insuffisance cardiaque. Essai d'exploration du milieu cellulaire.— «Arch. mal Couer», 1952, v. 45, p. 903—915.
- Flear C. T.* Water and electrolyte metabolism in congestive heart failure.— «Postgrad. med. J.», 1960, v. 36, p. 104—119.
- Flear C. T. G., Hughes P.* Electrolyte content of extracellular fluid in health and in congestive heart failure.— «Brit. Heart J.», 1963, v. 25, p. 166—172.
- Furlan M.* Plasmic degradation of human fibrinogen. Further characterization of fragment D.— «Biochim. Biophys. Acta», 1973, t. 310, N 17, p. 205.
- Gilmore H. R., Schwartz C. J.* The possible clinical significance of elevations of the serum mucoprotein and hexosamine fractions in human disease.— «Austr. J. exp. Biol. med. Sci.», 1958, v. 36, p. 575—580.
- Goldstein F., Seligson D., Bockus H. L.* Serum glutamic oxalacetic transaminase and iron in the differential diagnosis of Jaundice.— «Gastroenterology», 1959, v. 36, p. 487—500.
- Gottschalk A.* The prosthetic group of some mucoproteins and its relationship to influenza virus.— In: Ciba foundation symposium on the chemistry and biology nucleopolysaccharides. London, 1958, p. 287—295.
- Gross W., Ruhl E.* Elektrolytveränderungen bei Leberschäden.— «Med. Welt.», (Berlin), 1961, N 42, S. 2152—2154.
- Henrich G., Breuer H.* Bedeutung der Blutammoniak-Bestimmung für die Diagnose and Prognose der Lebererkrankungen.— «Arztl. Wschr.», 1959, Bd 14, S. 73—78.

- Hess E., Coburn A., Bates R., Murphy P.* A new method for measuring sialic acid levels in serum and its application to rheumatic fever.— «J. clin. Invest.», 1957, v. 36, p. 449—455.
- Kevorkian J., Nicol N., Rea E.* Direct body — body human cadaver blood transfusion.— «Military Med.», 1964, v. 129, p. 24—27.
- Kolarz G., Vormittag W., Pietschmann H.* Zum Enzymgehalt der Leukozyten des peripheren Blutes bei perniziöser Anämie. *Folia haemat.* (Lpz.), 1973, 100, 1/2, 72—75.
- Lang M.* Données actuelles sur les lymphocytes et leurs fonctions. *J. med. Strasbourg*, 1973, 4, 9/10, 613—617.
- Lukl P., Hauštová D., Kodoušková V., Podivínský R.* Elektrolyty a voda u jáaterních nemocí.— «Vnitřní lek.», 1960, № 6, c. 603—616.
- Manning R. T., Delp M. H.* Serum enzymes in intra-abdominal disorders.— «Am. J. med. Sci.», 1961, v. 242, p. 756—760.
- Morezen A.* Ionisierende Strahlen und der Haushalt an organischer Kationen. Leipzig, 1957.
- Mochiruki M.* On the velocity of oxygen dissociation of Human Hemoglobin and red cell.— «Japan J. Physiol.», 1966, v. 16, p. 649—657.
- Plasmic degradation products of human fibrinogen II. Chemical and immunological relation between fragment E and N — DSK.*— «Thrombos. Res.» 1973, t. 2, N 5, p. 423. Aut.: Kowalska-B. Loth, B. Jardlang, N. Egberg, B. Blomback.
- Roughton B.* Transport of oxygen and carbon dioxide.— In: Handbook of physiology. Section III, Respiration. v. I. Washington, 1964, p. 767—827.
- Stewart G. J., Niwiarowski S.* Aggregation of fibrinogen and its degradation products by basic proteins. An electron microscope study.— «Thromb. Diath. Haemorrh.» 1971, t. 25, N 3, p. 566.
- Schmid R.* Glukuronsäure-konjugiertes Bilirubin, das «direkt reagierendes» Bilirubin in Serum, Harn und Galle.— «Schweiz. med. Wschr.», 1956, Bd 86, S. 775—776.
- Thum H. J.* Untersuchungen über serumfermentaktivitäten in der Chirurgie der Gallenwege.— «Langenbeck's Arch. klin. Chir.», 1961, Bd 297, S. 91—100.
- Vassale M.* Role of catecholamine release in morphine hyperglycemia.— «Am. J. Physiol.», 1961, v. 200, p. 530—534.