

Застосування синантрину С як стабілізатора крові та використання синантринної крові для переливання хворим із схильністю до тромбозів

А. Г. Полубояринова

Київський інститут переливання крові

Проблема прицільного застосування крові охоплює також використання різних середовищ, що стабілізують і консервують кров. Наприклад, для здійснення екстракорпорального кровообігу застосовують не цитратну, а гепаринізовану кров, оскільки цитрат у великих кількостях токсичний для організму. При гіпопластичних станах замість переливання цитратної крові, в якій погано зберігаються лейкоцити і тромбоцити, бажано або пряме переливання крові, або переливання крові, стабілізованої на іншому антикоагулянті.

Дуже привабливою є думка при необхідності перелити кров хворому із схильністю до тромбозів або з уже розвинутим тромбозом ввести разом з кров'ю речовини, які б зменшували зсідання крові і сприяли в певній мірі розчиненню наявних тромбів. Тому бажано застосовувати кров не цитратну, оскільки цитрат, як стабілізатор *in vitro*, в організмі посилює зсідання крові, а стабілізовану речовинами типу антитромбіну.

Пристаючи до цієї роботи, ми мали на меті знайти середовища, що консервують кров, які сполучали б у собі властивості стабілізатора крові *in vitro* й антикоагулянта.

Насамперед ми привернули увагу до групи антитромбінних речовин типу гепарину. До цієї групи належать вітчизняні препарати синантрину С, запропоновані С. С. Брюхоненком і синтезовані Г. Ф. Рекашовою. Нами були проведені численні дослідження по заготівлі донорської крові на розчинах синантрину С різної концентрації, а також випробування в експерименті і клініці такої крові, дослідження морфології і деяких показників системи зсідання крові у реципієнтів.

Ми випробовували консервування крові за п'ятьма рецептами, що відрізнялись один від одного кількістю 0,4%-ного синантрину.

Рецепт № 1: синантрин 0,4%-ний — 7,5 мл (в 1 мл 0,4%-ного розчину синантрину С міститься 320 міжнародних одиниць дії, прийнятих для гепарину), сахароза 10,5%-на — 20 мл, глюкоза 25%-на — 2 мл, кров — до 100 мл.

Рецепти № 2, 3, 4, 5 відрізнялись один від одного та від першого тільки кількістю синантрину (№ 2 — 10 мл, № 3 — 15 мл, № 4 — 20 мл, № 5 — 30 мл).

Як контроль була використана кров тих самих донорів, заготовлена на цитраті натрію за загальноприйнятим в медичній практиці прописом з додаванням сахарози: лимоннокислий натрій 5%-ний — 10 мл, сахароза 10,5%-на — 20 мл, глюкоза 25%-на — 2 мл, кров — до 100 мл.

Кров, взяту від донора з додержанням усіх правил асептики, розливали в 40-грамові ампули і зивчали в динаміці через 2, 5, 10, 15, 30, 40 діб зберігання.

Дослідження заготовленої таким способом крові провадилось за такими морфологічними і біохімічними показниками: а) зовнішній вигляд крові, б) наявність згустків,

в) видимі
логічні змі
фосфору.

При
тринного
такі вис
поступає
осмотич
натрію,
стання
явний і
ричних
кількост
нялась

В с
морфоло
які міст

Пр
поява д
зберіган
ло не д
рактеру
скупчен
плазми.
трину я

Пр
що зга
готівлі

Гру
виснові
користа
ріганні

Дл
ливання
донорів
по пере
більше т
тварин
крові
кровопус

Піс
казники:
і записо
ня крові
вотечі, п

До
через о
третю і
торії, ке
гічний л

Вс
ної си
В

було д
фузії
подовж
крові і
тварин

лізатора крові
ї крові
ю до тромбозів

крові

охоплює також вико-
консервують кров. На-
ровообігу застосовують
цитрат у великих кіль-
стичних станах замість
ерігаються лейкоцити і
крові, або переливання

сті передити кров хво-
нутим тромбозом ввес-
зсідання крові і спри-
Тому бажано застосо-
стабілізатор *in vitro*, в
ну речовинами типу ан-

еті знайти середовища,
властивості стабілізато-

а антитромбінних речо-
тизніанні препарати си-
синтезовані Г. Ф. Река-
по заготівлі донорської
рації, а також випробу-
ослідження морфології
ципієнтів.

рецептами, що відрізнялись

л 0,4%-ного розчину синан-
них для гепарину), сахароза

а. та від першого тільки кіль-
мл, № 5 — 30 мл).

рив, заготовлена на цитраті
сом з додаванням сахарози:

— 20 мл, глюкоза 25%-на —

септики, розливали в 40-гра-
б зберігання.

видилось за такими морфоло-
крові, б) наявність згустків,

в) видимий гемоліз, г) прихований гемоліз, д) резистентність еритроцитів, е) морфологічні зміни еритроцитів, є) морфологічні зміни лейкоцитів, ж) вміст неорганічного фосфору, з) фагоцитарна активність лейкоцитів, и) вміст цукру, і) рН крові.

При порівняльній оцінці двох середовищ: сахарозо-глюкозо-синантринного за п'ятьма прописами і сахарозо-глюкозо-цитратного ми зробили такі висновки. За рядом показників кров на синантринних прописах не поступається цитратній крові. До таких показників можна віднести осмотичну стійкість еритроцитів у гіпотонічних розчинах хлористого натрію, здатність еритроцитів укладатись у «монетні» стовпці, наростання кількості неорганічного фосфору. За такими показниками, як явний і прихований гемоліз, максимальна резистентність, поява сферичних еритроцитів (сфероцитів), зменшення вмісту цукру і збільшення кількості молочної кислоти синантринна кров також істотно не відрізнялась від контрольної цитратної крові.

В синантринній крові краще зберігались лейкоцити в розумінні їх морфологічної диференціації. Найкращими виявились прописи № 1 і 2, які містять відповідно 7,5 і 10 мл 0,4%-ного розчину синантрину.

Проте істотним недоліком консервованої на синантрині крові була поява дрібних безбарвних пухких грудочок на стінках ампул в процесі зберігання синантринної крові. Збільшення кількості синантрину приводило не до зменшення, а часто до збільшення кількості цих неясного характеру утворень. Можна припустити, що ці утворення являють собою скупчення тромбоцитів або грубодисперсних білків, що виділились із плазми. Це явище створює істотні обмеження для застосування синантрину як консерванта крові.

При вивченні крові, стабілізованої синантрином, було відзначено, що згадані грудочки з'являються через шість — вісім годин після заготівлі крові.

Грунтуючись на зазначених вище даних, ми спочатку прийшли до висновку, що антикоагулянт синантрин на даному етапі може бути використаний з метою переливання крові лише при короточасному її зберіганні після заготівлі.

Для випробування можливості застосування синантринної крові для цілей переливання ми провели спостереження над тваринами (кроликами). Кров від кроликів-донорів стабілізували за рецептом № 2. Була проведена серія дослідів на 25 кроликах по переливанню свіжозаготовленої синантринної крові з тривалістю зберігання не більше трьох годин. Кров вводили в кількості 5—10 мл на 1 кг ваги тварини. У дев'яти тварин з цих 25 трансфузії провадились після попереднього кровопускання, у 16 — без кровопускання. Кров у тварини-донора брали із сонної артерії в стерильні ампули.

Після переливання синантринної крові у кроликів-реципієнтів вивчали такі показники: 1) загальний стан тварини з урахуванням пульсу, кров'яного тиску, дихання і записом цих даних на стрічці кімографа, 2) температура тіла тварини, 3) час зсідання крові і вміст в ній протромбіну, 4) загальний аналіз крові з визначенням часу кровотечі, підрахуванням кількості тромбоцитів і ретикулоцитів.

Дослідження за зазначеними вище показниками провадились до переливання, через одну-дві і 24 години після переливання, а в ряді випадків також на третю і п'яту добу після переливання. Досліди провадились у патофізіологічній лабораторії, керованій проф. Ю. О. Спасокукоцьким. Аналізи крові провадились в гематологічній лабораторії, керованій проф. Н. Д. Юдіною.

Всі 25 кроликів цієї серії перенесли переливання свіжозаготовленої синантринної крові добре.

В зв'язку з тим, що синантрин за характером дії є антитромбіном, було дуже цікаво дослідити час зсідання крові у цих тварин після трансфузії синантринної крові. Ця величина у більшості тварин виявилась подовженою через 30—60 хв. після введення заготовленої синантринної крові і поверталась до вихідного рівня через 24 год. У всіх досліджених тварин час кровотечі залишався без змін.

У 11 тварин цієї серії визначали вміст протромбіну в крові кроликів-реципієнтів. Ці визначення нами були проведені в біохімічній лабораторії Київського інституту переливання крові, якою керує Е. С. Ель-яшкевич. При вивченні цього показника в крові реципієнта не було виявлено змін навіть у тих випадках, коли час зсідання крові був подовжений.

При дослідженні морфологічного складу крові у кроликів-реципієнтів було встановлене значне збільшення кількості лейкоцитів в крові після введення в організм тварини свіжозаготовленої синантринної крові.

У 17 кроликів з 25 досліджених через 30 хв.— 2 год. після введення синантринної крові кількість лейкоцитів перевищувала вихідну в два-три рази і більше. У решти восьми кроликів кількість лейкоцитів залишалась на початковому рівні. Через добу кількість лейкоцитів відновлювалась до вихідних величин у 14 кроликів, а у трьох ще залишалась підвищеною.

У 14 кроликів підрахування лейкоцитів було проведене також на п'яту добу. При цьому перевищення, в порівнянні з вихідним, становило не більше двох-трьох тисяч; в основному це збільшення припадало на нейтрофіли і лімфоцити. Вміст тромбоцитів у ряду кроликів-реципієнтів через 30 хв.— 2 год. після введення свіжозаготовленої синантринної крові значно зменшувався. Так, у восьми кроликів з 20 облідованих кількість тромбоцитів через 30 хв.— 2 год. переливання знижувалась у 2—2,5 рази. Через добу вміст тромбоцитів у цих тварин відновився.

Оскільки нами були встановлені відсутність токсичності, помітне подовження часу зсідання крові і зменшення кількості тромбоцитів у крові реципієнтів після введення їм синантринної крові, ми вирішили перейти до випробування трансфузії синантринної донорської крові в клініці при схильності хворих до тромбозів. Було вирішено випробувати переливання свіжозаготовленої синантринної крові в дозах від 100 до 250 мл. Донорську кров стабілізували додаванням зазначеного вище синантринного розчину № 2. Кров зберігали не більше як три години після заготівлі.

Над хворими, яким переливали свіжозаготовлену синантринну кров, провадили спостереження за такими тестами: температура, кров'яний тиск, пульс і дихання, морфологічний склад периферичної крові з підрахуванням ретикулоцитів, тромбоцитів, визначенням часу зсідання і часу кровотечі, загальний аналіз сечі.

В зв'язку з особливою властивістю синантрину як антикоагулянта, що впливає на вміст тромбоцитів, ми в ряді випадків визначали також ретракцію кров'яного згустка. Всі спостереження і дослідження провадили у динаміці до переливання і через 30 хв.— 2 год., 1, 3, 7 діб після переливання. Ретракцію згустка вивчали до переливання, через 30 хв. і через 2 год. після переливання.

Свіжа синантринна кров (до трьох годин з моменту заготівлі) була застосована в гематолого-терапевтичній клініці Київської лікарні ім. Жовтневої революції (зав. клінікою О. О. Вакар) 26 хворим у віці від 18 до 70 років при таких захворюваннях і станах: тромбофлебіт (1 хворий), флебіт (2), тромбофлебітична спленомегалія (5), після операції з приводу спленомегалії (1), поліцитемія (8), хронічний мієлоз, ускладнений тромбофлебітом (1), агранулоцитоз (4), гіпопластичні стани (1), перніціозна анемія (3).

Переливання провадилось одноразово і повторно. Всього зроблено 36 трансфузій: 18 хворим по одному разу, семи — по два й одному — чо-

т протромбіну в крові кроли-
проведені в біохімічній ла-
крові, якою керує Е. С. Ель-
крові реципієнта не було ви-
час зсідання крові був по-

ду крові у кроликів-реципі-
кількості лейкоцитів в крові
жозаготовленої синантринної

30 хв.— 2 год. після введення
перевищувала вихідну в два-
ів кількість лейкоцитів зали-
кількість лейкоцитів віднов-
ків, а у трьох ще залишалась

ів було проведене також на
івнянні з вихідним, станови-
у це збільшення припадало
итів у ряду кроликів-реципі-
ня свіжозаготовленої синан-
восьми кроликів з 20 обслі-
—2 год. переливання знизил-
боцитів у цих тварин відно-

сутність токсичності, помітне
ення кількості тромбоцитів у
нтринної крові, ми вирішили
нтринної донорської крові в
е. Було вирішено випробувати
ної крові в дозах від 100 до
одаванням зазначеного вище
ли не більше як три години

аготовлену синантринну кров,
естами: температура, кров'я-
склад периферичної крові з
з, визначенням часу зсідання

нантрину як антикоагулянта,
ді випадків визначали також
еження і дослідження прова-
з 30 хв.— 2 год., 1, 3, 7 діб
вчали до переливання, через

ин з моменту заготівлі) була
клініці Київської лікарні
(О. Вакар) 26 хворим у віці
ннях і станах: тромбофлебіт
спленомегалія (5), після опе-
темія (8), хронічний мієлоз,
улоцитоз (4), гіпопластичні

і повторно. Всього зроблено
семи — по два й одному — чо-

три рази. Проміжок між трансфузіями — п'ять — сім днів. У двох ви-
падках спостерігалися посттрансфузійні реакції середньої тяжкості.

Про клінічний ефект переливання синантринної крові можна суди-
ти з таких прикладів.

Хвора Н., 48 років, була прийнята в гематологічне відділення інституту в жовт-
ні 1955 р. з приводу рецидивуючого агранулоцитозу, ускладненого тромбофлебітом.
Діагноз — агранулоцитоз — був підтверджений даними клінічного і лабораторного об-
слідування. До застосування синантринної крові хворій провадили комплексне ліку-
вання: антибіотики, часті переливання консервованої крові й еритроцитарної маси кра-
пельним способом по 100—250 мл, серцеві засоби, пентаксил, тезан тощо. Стан хворої
почав поліпшуватись. Раптом 10 листопада захворювання ускладнилось тромбофле-
бітом нижньої кінцівки. 13 листопада проведено переливання 100 мл свіжої синантрин-
ної крові (3200 міжнародних одиниць, прийнятих для гепарину). Після переливання
у хворої виникла реакція середньої сили. Через добу біль і набряклість хворої ноги
трохи зменшились. Суб'єктивно хвора вказує на значне покращання загального стану.
Через два тижні вона вже могла ставати на ногу. 26 грудня повторно перелито 150 мл
свіжої синантринної крові. Ця трансфузія реакцією не супроводжувалась, і через два
тижні після повторного переливання Н. виписалась у хорошому стані.

Хвора Г., 42 років, поступила в гематологічне відділення з хронічним тонзилі-
том і скаргами на біль в обох нижніх кінцівках. З трудом ставала на ноги.

Об'єктивно: набряклість обох нижніх кінцівок, різкий біль на дотик. Діаг-
новано флебіт обох гомілок, хронічний тонзиліт. 22 грудня проведено переливання
100 мл свіжої синантринної крові. Під час переливання спостерігалась незначна гіпе-
ремія обличчя і шиї, хвора скаржилась протягом 10—15 хв. на відчуття жару в гіпе-
ремійованих ділянках.

23 грудня загальний стан покращав, біль і набряклість нижніх кінцівок зменши-
лись. 30 грудня було зроблено повторне переливання синантринної крові (150 мл),
яке пройшло без реакції. Біль у нижніх кінцівках припинився. Через кілька днів хвора
виписалась у добромому стані.

У інших хворих з аналогічними захворюваннями також був одер-
жаний позитивний клінічний ефект; особливо це характерно для групи
хворих на поліцитемію. Всі хворі на поліцитемію відчували до лікуван-
ня біль у нижніх і верхніх кінцівках, а також заніміння в пальцях. У
всіх були різко виражені акроціаноз, пастозність нижніх кінцівок. Кож-
ному хворому негайно після масивного кровопускання (500—550 мл)
переливали 100 мл свіжої синантринної крові. В результаті лікування
у хворих помітно поліпшився кровообіг, зменшились ціаноз, пастозність,
біль. У трьох контрольних хворих, яких лікували тільки масивними кро-
вопусканнями, зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну після
вилучення крові не супроводжувалось ослабленням болю в м'язах кін-
цівок і за ходом підшкірних вен.

Двом хворим — в одному випадку з діагнозом поліцитемія і в дру-
гому — хронічний мієлоз переливання синантринної крові було зробле-
но з метою профілактики тромбозів в період лікування радіоактивним
фосфором. У цих хворих відзначалось збільшення кількості тромбоци-
тів до 500—600 тис. після прийому перших доз радіофосфору. Введення
свіжої синантринної крові знижувало вміст тромбоцитів до 300—350 тис.

Зважаючи на значну біологічну цінність свіжої синантринної крові,
а саме: життєздатність лейкоцитів, збереження їх фагоцитарної актив-
ності, ми застосували таку кров при лікуванні хворих з лейкопенією
та агранулоцитозом. Однак підвищення кількості лейкоцитів і збіль-
шення кількості гранулоцитів у цих хворих не настало, або такий ефект
був короточасним.

У хворих на різні форми анемії після переливання синантринної
крові спостерігалось значне покращання загального стану і складу
крові.

Лікування всіх хворих синантринною кров'ю провадилось комплекс-
но в поєднанні з іншими симптоматичними засобами.

Відомо, що свіжозаготовлена стабілізована кров має ряд переваг перед консервованою кров'ю. Проте впровадження в широку медичну практику самої лише свіжозаготовленої синантринної крові дуже утруднене, оскільки тривалість її збереження надто коротка, що дуже обмежує її застосування в лікувальних закладах.

Зважаючи на це, ми не могли спинитися на тих стабілізуючих синантринних середовищах, які були нами вивчені і результати випробування яких викладені вище.

Для поліпшення консервуючих властивостей синантрину ми вирішили вивчати розчини, до складу яких, крім синантрину, входять невеликі кількості деяких інших стабілізуючих речовин, менш токсичних, ніж цитрат. З цією метою ми застосовували ряд стабілізуючих сумішей з натрогом і лактатом натрію. Підібрані оптимальні середовища з хорошою консервуючою здатністю.

Висновки

1. Донорська кров, стабілізована синантрином С, придатна для переливання протягом трьох-чотирьох годин після заготівлі.
2. Переливання свіжої синантринної крові показано при тромбозах і схильності до них, особливо в поєднанні з анемією.

Надійшла до редакції
10.II 1961 р.

Применение синантринна С как стабилизатора крови и использование синантринной крови для переливания больным с склонностью к тромбозам

А. Г. Полубояринова

Киевский институт переливания крови

Резюме

В Киевском научно-исследовательском институте переливания крови и неотложной хирургии в течение ряда лет изучался действующий по типу антитромбина (гепарина) синтетический препарат синантрин С (синантрол № 20) в качестве стабилизатора крови при трансфузиях.

При изучении этого препарата была установлена возможность стабилизации им крови *in vitro*.

После изучения морфологических и биохимических показателей донорской крови, стабилизированной синантрином, нами было разработано несколько рецептов консервирующих сред, включающих синантрин, глюкозу и сахарозу.

Кровь, заготовленная по этим рецептам, сохранялась до 30—35 дней без явлений гемолиза; недостатком такой крови было появление в ней через 6—8 часов мелких комочков, пристающих к стенкам.

Проведены наблюдения над животными, которым была перелита кровь, стабилизированная синантрином, и установлена пригодность свежестабилизированной крови трехчасового срока заготовки для внутривенного введения.

В опытах на кроликах было установлено отсутствие токсического действия после переливания свежезаготовленной синантринной крови, а также замедление у реципиента свертывания крови и уменьшение в ней количества тромбоцитов.

Установив положительные результаты при испытании свежезаготовленной синантринной крови в эксперименте, мы решили применить переливание синантринной крови для лечения больных с наклонностью к тромбозам: при флебитах, тромбофлебитах, тромбофлебитических спленомегалиях, полицитемиях и анемиях, осложненных тромбофлебитами. При этом был получен положительный лечебный эффект.

В настоящее время нами ведется работа по улучшению рецепта для заготовки крови на синантрине путем добавления небольших количеств натрога и лактата натрия. В сочетании с этими веществами пригодность синантринной крови для трансфузии увеличивается до 10—15 дней.

Application of Synanthrine C as a Blood Stabilizer and the Use of Synantrized Blood for Transfusion into Patients Susceptible to Thrombosis

A. G. Poluboyarinova

Kiev Institute for Blood Transfusion

Summary

A synthetic preparation, synanthrine C (synanthrol No. 20), with action of the antithrombine (heparine) type, has been studied in the course of a number of years as a blood stabilizer during transfusions at the Kiev Research Institute for Blood Transfusion and Emergency Surgery.

During the investigation of this preparation it was found that it can stabilize blood in vitro.

After studying the morphological and biochemical criteria of donor's blood stabilized with synanthrine, the author worked out several formulae for preserving media, including synanthrine, glucose and saccharose.

Blood prepared according to these formulae was preserved for as long as 30—35 days without manifestations of hemolysis; a shortcoming of such blood was the appearance after 6—8 hours of small clots, which adhered to the walls.

Observations were conducted on animals receiving transfusions of blood stabilized with synanthrine, and freshly stabilized blood was found to be suitable for intravenous administration within three hours after preparation.

Experiments on rabbits showed the absence of oxidic effects after transfusions of freshly prepared synantrized blood as well as retardation of blood coagulation in the recipient and a decrease in the number of thrombocytes.

Having established favorable results on testing freshly prepared synantrized blood in experiment, the author decided to apply transfusion of synantrized blood for the treatment of patients, susceptible to thrombosis, suffering from phlebitis, thrombophlebitis, thrombophlebitic splenomegalia, polycytomia and anemia complicated by thrombophlebitis. A favourable therapeutic effect was obtained.

At present work is being carried on with the aim of improving the formula for preparing blood with synanthrine by adding small amounts of natrog and sodium lactate. This prolongs the suitability of synantrized blood for transfusion for as long as 10—15 days.