

Переливание крови: новые возможности

Е.Б. Жибурт, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

В мире накоплено достаточное количество экспериментальных данных о том, что циркуляция молодой крови может увеличивать продолжительность жизни, кровь молодых мышей восстанавливает способности стволовых клеток мышц и печени старых мышей, молодая кровь способствует восстановлению процессов ремиелинизации спинного мозга мышей, факторы, находящиеся в молодой крови, индуцируют ремоделирование сосудов, приводящее к увеличению нейрогенеза, регрессии старческой сердечной гипертрофии. Не только переливание цельной крови, но и плазмы молодых мышей старым улучшает связанные с возрастом изменения на когнитивном уровне как кондиционирования контекстного страха, так и пространственного обучения и памяти. Ведется исследование безопасности и эффективности использования плазмы молодых (мужчин до 30 лет) доноров для лечения болезни Альцгеймера. Есть серьезные предпосылки для поиска возможных новых лечебных эффектов плазмы и ее препаратов.

Ключевые слова: переливание крови, донор, плазма, старение, омоложение, нейрогенез, болезнь Альцгеймера

Blood transfusion: new possibilities

E. B. Zhiburt

National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow

Sufficient quantity of experimental data have been collected about young blood circulation can prolong the life. Blood of young mice restores the ability of stem cells of the liver and muscles of old mice, young blood promotes remyelination processes of restoring spinal cord of mice, factors in young blood induce vascular remodeling, leading to an increase in neurogenesis, regression of age-related cardiac hypertrophy. Not only the transfusion of whole blood but plasma young mice improves age-related changes in cognitive level as the contextual fear conditioning and spatial learning and memory. A study of safety and efficiency of young plasma (men up to 30 years) of donors for the treatment of Alzheimer's disease is conducted. There are good preconditions for the search of possible new therapeutic effects of plasma and its preparations.

Keywords: blood transfusion, donor plasma, aging, rejuvenation, neurogenesis, Alzheimer's disease.

Введение

Старение населения приводит к повышенному спросу на медико- санитарную помощь и социальную поддержку. По данным ВОЗ во всем мире насчитывается более 250 миллионов пожилых людей с умеренной или тяжелой инвалидностью (таблица). В странах с низким и средним уровнем дохода насчитывается более 40 миллионов пожилых людей со значительным нарушением слуха, 32,5 миллиона – со значительным нарушением зрения в результате катаракт и 39,8 миллиона – со значительным нарушением зрения в результате аномалий рефракции.

Самой важной причиной лет, утраченных в результате инвалидности, в странах с высоким уровнем дохода – и второй по значимости в мире – является деменция. Число людей с деменцией удваивается почти каждые 20 лет, в значительной мере, за счет быстро развивающихся стран со средним уровнем дохода. В настоящее время 58% людей с деменцией живут в странах с низким и средним уровнем дохода, и, по прогнозам, этот показатель возрастет к 2050 г. до 71% [1].

Среди многочисленных достижений геронтологии в последнее время обращают на себя внимание новые данные, имеющие непосредственное отношение к клинической практике заготовки и переливания крови.

Таблица. Распространенность умеренной и тяжелой инвалидности среди людей в возрасте старше 60 лет (в миллионах) в разбивке по основному состоянию здоровья, связанному с инвалидностью, и в разбивке по группам стран с разным уровнем дохода

Болезнь	Страны с высоким уровнем дохода	Страны с низким и средним уровнем дохода
Нарушение зрения	15,0	94,2
Потеря слуха	18,5	43,9
Остеоартрит	8,1	19,4
Ишемическая болезнь сердца	2,2	11,9
Деменция	6,2	7,0
Цереброваскулярная болезнь	2,2	4,9
Депрессия	0,5	4,8
Ревматоидный артрит	1,7	3,7

Парабиоз

Парабиоз (от греч. para—возле и bios— жизнь), соединение двух организмов в целях изучения взаимных влияний через посредство кровеносной и лимфатической систем. Опыты парабиоза осуществлялись на млекопитающих, птицах и амфибиях непосредственным перекрестным соединением кровеносных сосудов путем сшивания краев кожных разрезов или установления сообщения между перитонеальными полостями партнеров. В этом определении Большой медицинской энциклопедии [2] интересно прошедшее время: «осуществлялись». То есть парабиоз – славный, но ушедший метод. Это не совсем верно.

Действительно, интерес к парабиозу снизился в 1970-е, отчасти из-за этических проблем с подопытными животными и сложности получения соответствующего разрешения.

Так, в 1956 году в первом исследовании старения методом парабиоза молодых крыс соединили со старыми (1,5 и 16 месяцев, соответственно, что соответствует 5 и 47-летнему возрасту человека). Некоторые крысы «не понравились» друг другу – вплоть до поедания головы партнера. Из 69 пар 11 погибли от загадочной «парабиотической болезни» приблизительно спустя две недели после соединения, что могло быть формой отторжения аллогенной ткани [3]. В этих первых экспериментах было показано, что кости старых животных по весу и плотности становятся подобными костям их молодых «партнеров» [4].

Спустя 15 лет другими группами исследователей было показано, что старшие крысы-партнеры жили на 4–5 месяцев дольше своих ровесников из контрольной группы, и впервые было сделано предположение о том, что циркуляция молодой крови может увеличивать продолжительность жизни [5].

В настоящее время применяются меры к сокращению дискомфорта и летальности животных. Подбираются мыши одного размера и пола, проводится их социализация в течение 2 недель до операции. Операция выполняется в стерильных условиях, используются подкладки с подогревом и антибиотики для предотвращения инфекции. Используются инбредные лабораторные мыши, совместимые генетически – для снижения риска парабиотической болезни [6].

В 2005 году ученые Стэнфордского университета опубликовали результаты исследования, показывающие, что кровь молодых мышей восстанавливает способности стволовых клеток мышц и печени старых мышей [7].

Расширяется спектр органов, исследуемых на предмет влияния на них молодой крови. В модели гетерохронного парабиоза показано, что молодая кровь способствует восстановлению процессов ремиелинизации спинного мозга мышей. В этом процессе задействованы моноциты и другие факторы крови молодого партнера [8].

В нервной системе взрослого сосуды нейрогенной зоны регулируют поведение стволовых клеток, обес-

печивая циркулирующие и секреторные факторы. Возрастное снижение нейрогенеза и когнитивной функции связано со снижением кровотока и уменьшением количества нервных стволовых клеток. Следовательно, восстановление функции этой зоны должно противодействовать некоторым негативным эффектам старения. Показано, что факторы, находящиеся в молодой крови, индуцируют ремоделирование сосудов, приводящее к увеличению нейрогенеза и улучшению ольфакторной дискриминации стареющих мышей [9].

Наиболее частая форма сердечной недостаточности развивается при нормальной систолической функции и часто включает сердечную гипертрофию в пожилом возрасте. Развитие сердечной гипертрофии изучили в модели гетерохронного парабиоза. После 4 недель воздействия циркулирующей крови молодой мыши сердечная гипертрофия старой мыши драматически регрессировала, при этом уменьшились размеры кардиомиоцитов и произошло молекулярное ремоделирование. Реверсия возрастной гипертрофии не связана с гемодинамическими или поведенческими эффектами парабиоза [10].

Не только кровь, но и плазма

По данным, полученным в лаборатории Тони Висс-Корея (Tony Wiss-Corey) не только воздействие цельной крови, но и плазмы старых мышей при переливании молодым мышам снижает синаптическую пластичность, ухудшает кондиционирование контекстного страха, пространственное обучение и память [11].

Интересна методика заготовки и переливания плазмы. Пул плазмы собирали от 700 молодых (3 месяца) или старых (18 месяцев) мышей внутрисердечным кровотоком во время эвтаназии. Плазму получали из крови, собранной с ЭДТА, с последующим центрифугированием при 1000 g. Для денатурации плазма нагревалась в течение 2–3 мин при температуре 95 °С с последующим центрифугированием при 1000 g. Все аликвоты плазмы хранили при –80 °С до использования. Перед введением плазму подвергали диализу в фосфатно-солевом буфере, чтобы удалить ЭДТА. Плазму (100 мкл на инъекцию) вводили интраорбитально или в хвостовую вену



в восемь раз в течение 24 дней. Объем циркулирующей крови мыши – около 1,5 мл, гематокрит – 45–50%. Соответственно, вводимая доза плазмы эквивалентна трансфузии 400 мл плазмы человеку с весом 70 кг.

В следующем исследовании авторы показали, что систематическое введение плазмы молодых мышей старым улучшает связанные с возрастом изменения на когнитивном уровне – как кондиционирования контекстного страха, так и пространственного обучения и памяти. Структурные и когнитивные улучшения, вызываемые воздействием молодой крови опосредованы, частично, активацией белка (Creb) в старческом гиппокампе. Тем самым установлено, что воздействие на старых мышей молодой кровью в конце жизни способно омолодить синаптическую пластичность и улучшить когнитивную функцию [12].

Впервые направив статью с полученными результатами в журнал, авторы получили отказ от редакции с заключением: «Это слишком хорошо, чтобы быть правдой.» Результаты были опубликованы после их подтверждения в другой лаборатории, с другим персоналом и оборудованием [6].

Эти результаты привлекли внимание компании в Гонконге, принадлежащего семье с высокой частотой болезни Альцгеймера, которая характеризуется потерей нейронов. Состояние одного члена семьи, как сообщается, временно улучшается после переливания плазмы. Эта компания выделила первоначальное финансирование, чтобы перевести подход Висс-Корея в клинику [6]. Висс-Корей сформировал старт-ап компанию «Алкахест», и в сентябре 2014 года начал рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование в Стэнфорде: тестирование безопасности и эффективности использования плазмы молодых (мужчин до 30 лет) доноров для лечения болезни Альцгеймера. Предполагается вводить по одной дозе плазмы в неделю, в течение 4 недель. Запланировано включить в исследование 18 человек с болезнью Альцгеймера, в возрасте 50 или старше. В дополнение к мониторингу симптомов заболевания, исследователи оценят изменения в сканировании мозга и биомаркеров в крови [13].

В марте 2015 года в число инвесторов «Алкахеста» вошла компания «Грифолс» (Grifols), мировой лидер производства препаратов крови. «Грифолс» сделает инвестиции в акционерный капитал в виде денежной выплаты \$ 37,5 млн в обмен на 45% акций «Алкахеста». Кроме того «Грифолс» обеспечит дальнейшее платеж в размере \$ 12,5 млн и финансирует развитие производства лечебных препаратов плазмы. «Алкахест» получит поэтапные выплаты и гонорары от продаж такой продукции [14].

Важный белок

В поиске действующего начала омолаживающего эффекта молодой плазмы Эми Уэйгерс (Amy Wagers) и Ли Рубин (Lee Rubin) из Гарвардского университета провели протеомный анализ и обнаружили высокое содержание у молодых и низкое – у пожилых фактора

ростовой дифференцировки 11 (growth differentiation factor 11, или GDF11).

Изолированного введения GDF11 было достаточно, чтобы физически увеличить силу и выносливость мышц, а также обратить повреждение ДНК внутри мышечных стволовых клеток. Этот вывод ожидает подтверждения на других животных и в других лабораториях, но похожий белок продлевает жизнь и предотвращает мышечную дегенерацию у дрозофил [15].

GDF11 – секретируемый член семейства костного морфогенетического протеина (bone morphogenetic protein, BMP), суперсемейства трансформирующего ростового фактора – бета (transforming growth factor- β , TGF β ; TGF β).

Эта группа белков характеризуется наличием полибазового протеолитического процессингового сайта, который отщепляется для формирования зрелого белка, содержащего семь консервативных остатков цистеина. Члены этого семейства регулируют рост и дифференцировку клеток эмбриональных и взрослых тканей [16].

Изолированное введение GDF11 может улучшить васкуляризацию головного мозга и усилить нейрогенез [9].

Восстановление уровня GDF11 у старых мышей ведет к реверсии возрастной гипертрофии сердца, открывая возможности терапии сердечного старения [10].

Геномная локализация и последовательность, а также трехмерная структура GDF11 известны [17]. До возможного начала клинических испытаний, по-видимому, понадобится не менее 5 лет дополнительных исследований.

Переливание крови: новые возможности

Переливание крови и ее компонентов – традиционная технология, не нуждающаяся в доклинических испытаниях. Сегодня практикуется гемокомпонентная терапия, нацеленная на коррекцию дефицита той или иной функции крови. В частности, плазму переливают для коррекции лабораторно доказанных дефицитов факторов свертывания крови, и, реже – других белков (ADAMTS13 и ингибитор C1-эстеразы).



Доза вводимой плазмы определяется весом пациента. Пробы на совместимость перед переливанием не проводятся.

Во избежание возможных осложнений (инфекции, аллоиммунизация, повреждение легких) используют патогенредуцированную плазму мужчин, обедненную лейкоцитами, надлежащим образом размороженную и подогретую [18-28].

Вышеизложенное нацеливает:

а) станции переливания крови – на выделение молодых доноров в особую категорию;

б) лечебные организации – на ретроспективное исследование системных эффектов уже перелитой плазмы доноров разного возраста, а также на поиск возможных новых лечебных эффектов плазмы молодых доноров.

Автор уверен, что опытные врачи припомнят случаи снижения степени угнетения сознания на фоне переливания плазмы. Возможно мы стоим на пороге расширения показаний к применению этого компонента донорской крови и приготовленных из него препаратов.

Список литературы находится в редакции

Уважаемые коллеги!

Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 16–18 декабря 2015 года проводит краткосрочное повышение квалификации врачей на XIX Международной научно-практической конференции «СТАНДАРТЫ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ».

Для участия в конференции приглашены руководители служб крови субъектов Российской Федерации, представители медицинской и научной общественности, специалисты федеральных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения.

Планируется рассмотреть вопросы:

1. Итоги 2015 трансфузиологического года и перспективы 2016 года.
2. Новые нормативные акты службы крови.
3. Гарантия качества крови и ее компонентов.
4. Правила и аудит переливания крови в клинике.
5. Новые технологии службы крови в России и за рубежом.
6. Менеджмент крови пациента.

Приглашаем всех коллег для участия в конференции. *Предложения по тематике обсуждаемых проблем, пожелания по лекторам и другие идеи – с благодарностью принимаются.*

На конференциях традиционно обсуждаются актуальные вопросы трансфузиологии, выступают ведущие отечественные и зарубежные специалисты, идет интенсивный обмен передовым опытом.

Слушателям будут выданы свидетельства о краткосрочном повышении квалификации.

Для оформления документов о повышении квалификации необходимо представить в институт копию диплома об окончании ВУЗа и копию паспорта.

Заявки на участие в конференции необходимо прислать до 6 декабря с.г. **по факсу (499) 464-4663** или электронной почте ezhiburt@yandex.ru

Будем признательны, если Вы **не позднее 5 декабря** с.г. проинформируете оргкомитет конференции о принятом решении по электронной почте или **телефону: +7 (495) 211-7951**

Подробная информация – www.transfusion.ru