



КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИЕ РАСТВОРЫ ПЕРЕНОСЧИКИ КИСЛОРОДА

Отечественные разработки



Использование цельной крови (часто неоправданное) оказывает на организм больного сложный комплекс воздействий, последствия которых зависят от многих показателей. Один из методов, альтернативных применению аллогенной крови - использование кровезаменителей, обладающих функцией переноса газов крови. О своем опыте применения отечественных растворов кровезаменителей рассказывают директор РНИИ гематологии и трансфузиологии, член-корр. РАМН Евгений Алексеевич Селиванов, руководитель лаборатории перфторуглеродов ВМедА академик РАМН Генрих Александрович Софронов, заместитель зав. кафедрой неотложной хирургии ВМедА, профессор Михаил Дмитриевич Ханевич.

Кровь и ее компоненты по-прежнему остаются опасными биологическими продуктами, способными быть источником гемотрансмиссивных болезней, причиной развития различных посттрансфузионных реакций и осложнений.

Заготовленная на консервирующих растворах кровь в процессе хранения подвергается существенным изменениям. В ней повышается содержание натрия, калия, аммиака, фосфатов и глюкозы, нарушается кислотно-щелочное равновесие, увеличивается сродство гемоглобина к кислороду, изменяются морфофункциональные свойства эритроцитов и происходит частичный их гемолиз, появляются микроагрегаты из клеточных элементов и др.

Период хранения крови, даже при использовании самых современных гемоконсервантов, небольшой. Уже в течение первых 10 суток хранения способность крови к транспорту кислорода существенно уменьшается. Во всем мире наблюдается сокращение числа доноров, что создает проблемы с обеспечением кровью и ее дериватами. Часто кровь и ее компоненты могут быть недоступны, особенно в экстремальных ситуациях. Альтернативой цельной крови могут быть кровезаменители-переносчики кислорода (КЗПК). В настоящее время интенсивно разрабатываются два направления в их создании:

о растворы *модифицированного гемоглобина* (МГ),

о эмульсии перфторуглеродов (ПФУ). Эти вещества, замещая основную функцию крови - кислородтранспортную, имеют ряд преимуществ:

- о универсальны,
- о не требуют изосерологического подбора,
- о практически безопасны в отношении переноса инфекций,
- о имеют длительный срок годности,
- о их можно накапливать в больших количествах и применять немедленно.

Малый размер частиц ПФУ и молекул МГ обеспечивает доставку кислорода к клеткам ишемизированных тканей через резко суженные капилляры в условиях нарушенного микрокровотока. Существует несколько *областей возможного клинического применения* КЗПК:

- о при обширных операциях в сердечно-сосудистой хирургии, в травматологии, ортопедии и пр., для уменьшения потребности в аллогенной крови;
- о в экстренных ситуациях при восполнении острой кровопотери, когда нет времени и возможности серологического подбора крови или вообще нет доступа к ее запасам;
- о в качестве компонента программы лечения апластической и гемолитической анемии;



- о при нарушениях микроциркуляции, уменьшающих эффективность трансфузии эритроцитных компонентов;
- о при консервировании органов и тканей;
- о у пациентов, отказывающихся по религиозным соображениям от переливания крови и ее компонентов.

Препараты на основе МГ

Единственным в мире КЗПК на основе МГ, успешно прошедшим клинические испытания и разрешенным к медицинскому применению (декабрь 1998), является российский препарат Геленпол на основе полимеризованного гемоглобина человека. Препарат создан сотрудниками Российского НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ и НИИ высокомолекулярных соединений РАН.

С июня 1997 года в клинике неотложной хирургии ВМедА проводится клиническое изучение Геленпола. К настоящему времени препарат использован у 79 больных при лечении геморрагического шока, для коррекции интраоперационной кровопотери, до- и послеоперационной анемии. Геленпол вводили внутривенно, струйно или капельно, в объеме 1-5 доз препарата в до-, послеоперационном периоде, а также во время

хирургического вмешательства. У ряда больных подобные инфузии повторяли в течение лечения 4-6 раз. Проводимый мониторинг показал, что Геленпол

о хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов,

о обеспечивает нормализацию гемодинамических показателей,

о улучшает работу сердца,

о уменьшает степень анемии,

о увеличивает степень насыщения гемоглобина артериальной и венозной (с 32 до 44 мм рт.ст.) крови O₂,

о улучшает микроциркуляцию.



Геленпол

о Молекулярная масса 150-260 кД,

о pO₂ равняется 28 торр,

о период полувыведения - 8-14 часов.

о одна лечебная доза кровезаменителя (в лиофильно высушенной форме) содержит 4 г гемогло

Инфузия Геленпола увеличивала содержание гемоглобина в циркулирующей крови (в среднем, с 68 до 88 г/л) и ретикулоцитов. Применение препарата позволило в 1.5-2 раза уменьшить объем трансфузии крови и эритрокомпонентов.

Перспективными направления дальнейших разработок препаратов на основе МГ являются:

о создание комплексов МГ с ферментами ангиоксидантной защиты (каталазой и супероксиддисмутазой) для предупреждения реперфузионного синдрома;

о моделирование эритроцита - изыскание стабильных форм инкапсулированного

гемоглобина, заключенного вместе с компонентами своего естественного микроокружения в липосомы либо в проницаемые для продуктов метаболизма нанокапсулы из биodeградируемого материала.

Препараты на основе ПФУ

В отличие от гемоглобина, ПФУ не образуют химических соединений с кислородом, а растворяют его и другие газы согласно закону Генри. Эта связь - линейная, и степень растворения кислорода в ПФУ прямо пропорциональна его парциальному давлению (в отличие от сигмовидной кривой диссоциации оксигемоглобина).

История изучения ПФУ, как основы КЗПК, ведет свое начало от экспериментов Clark и Gollan. В 1960-х годах эти ученые показали возможность поддержания жизни мышей в жидкой перфторорганической среде, насыщенной кислородом.

ПФУ не метаболизируются в организме и считаются биологически инертными. Частицы внутривенно введенной эмульсии ПФУ быстро (в течение 4-12 часов) удаляются из сосудистого русла ретикуло-эндотелиальной системой, накапливаются в легких и селезенке с последующей экскрецией через дыхательные пути. Инфузии ПФУ в условиях кровопотери и гиповолемии:

о обеспечивают ткани кислородом,

о оказывают положительный эффект на центральную и периферическую гемодинамику, микроциркуляцию, кислотно-щелочное состояние, иммунную систему,



о обладают дезинтоксикационным, противовоспалительным свойствами и мембраностабилизирующим действием.

В нашей стране исследования по созданию КЗПК на основе эмульсий ПФУ проводились с 1970-х годов в Ленинградском и Центральном НИИ гематологии и переливания крови, Институте теоретической и экспериментальной биофизики (ИТЭБ) АН СССР. К 1984 году в ИТЭБ был создан, а затем усовершенствован первый отечественный препарат, получивший название Перфторан. В феврале 1996 года эмульсия Перфторан (фирма Перфторан) зарегистрирована в РФ и разрешена для медицинского применения и промышленного выпуска.

Перфторан широко используется в различных областях клинической практики. Был апробирован в военной медицине при лечении боевой травмы.



Наш опыт применения Перфторана для восполнения кровопотери (внутривенное введение на фоне ингаляции смеси, обогащенной кислородом) показывает, что

препарат:

о обеспечивает нормализацию гемодинамических показателей,



о улучшает работу сердца,



о увеличивает напряжение кислорода в смешанной венозной крови, что можно рассматривать как признак уменьшения гипоксии тканей (значения $p\text{vO}_2$, не превышали физиологической нормы - 40-45 мм рт.ст., - при которой осуществляется полноценный газообмен между эритроцитами и тканями),

о улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови;

о улучшает состояние антиоксидантной



системы крови.

Использование Перфторана уменьшает расход донорской крови и ее компонентов в 1.5-2 раза.

Сравнительный анализ препаратов



Наш опыт применения в условиях одной клиники различных КЗПК - раствора полигемоглобина (Геленпол) и эмульсии ПФУ (Перфторан) позволяет сравнить возможность и эффективность их применения.



Перфторан чаще использовали по неотложным показаниям (72.8%), а Геленпол - в плановом порядке (58.3%). Это связано, в первую очередь, с тем, что препарат искусственного гемоглобина способен стимулировать гемопоэз и таким образом эффективен при лечении больных с хроническими анемиями и при подготовке больных к операции. В то же время Перфторан начинали вводить во время оперативного вмешательства после устранения источника кровотечения и убежденности в надежности гемостаза. Это касалось как экстренных, так и плановых оперативных вмешательств. Чаще всего возникала необходимость в инфузиях Перфторана и Геленпола при острой кровопотере, сопровождавшейся геморрагическим шоком. В таких случаях Перфторан был перелит 32.1 % больных, а Геленпол - 31.2%. Нередким показанием к применению КЗПК явилась интраоперационная кровопотеря. В ряде

случаев препараты оказались эффективными для предупреждения декомпенсации функции жизненно важных органов и систем организма (например, при наличии постинфарктного кардиосклероза, хронических неспецифических заболеваний легких, диффузных поражениях печени, а также при патологических изменениях мочевыделительной системы).

Имеющиеся у нас данные позволяют дифференцировать Перфторан и Геленпол по влиянию на функции различных систем организма (таблица). (Читайте продолжение)

Установлено выраженное воздействие Перфторана на газотранспортную функцию крови, ее реологические свойства и микроциркуляцию. Отмечена достаточно высокая эффективность его влияния на гемодинамику, иммунологическую реактивность организма, процессы перекисного окисления липидов. В то же время Перфторан был нейтрален в отношении гемопоза и свертывающей системы крови, мало участвовал в нормализации кислотно-основного состояния крови. Геленпол наибольший эффект оказывал на гемодинамику, усиливал гемопоз и газотранспортную функцию крови. Однако Геленпол не влиял на иммунную реактивность организма, КОС крови, ее реологические свойства и микроциркуляцию.

Таблица. Сопоставление эффектов геленпола и перфторана



ПОКАЗАТЕЛИ	ПЕРФТОРАН	ГЕЛЕНПОЛ
Газотранспортная функция		++
Гемодинамический эффект		+++
Гемопоз	-	++
Кислотно-основное состояние крови		-
Иммунологическая реактивность организма		-
Процессы перекисного окисления липидов		+
Микроциркуляция и реологические свойства крови		+
Свертывающая система крови		+

+++ - сильный эффект, ++ - средний эффект, + - слабый эффект, - - отсутствие эффекта

Клинические наблюдения, данные экспериментальных исследований и анализ литературы позволяют предполагать следующие механизмы лечебного действия КЗПК.

Геленпол:

о моделирует дыхательную функции эритроцитов и функции плазменных белков;

о повышает содержание гемоглобина в циркулирующей крови и его синтез;

о усиливает транспорт оксида азота (NO) и S-нитрозотиолов (SNO),



Перфторан:

о пассивный переносчик кислорода и углекислого газа пропорционально перепаду парциального давления соответствующего газа;

о усилитель потока кислорода и углекислого газа за счет увеличения их массопереноса, обусловленного повышенной растворимостью газов в ПФУ и возможностью свободного прохождения газов через частицы;



о демпфер (за счет образования дополнительной емкости для газов крови в плазме), создающий подпор для кислорода при его потреблении.

Препараты имеют как общие свойства, так и различия в действии, поэтому могут применяться отдельно и вместе, дополняя лечебный эффект друг друга. В условиях контролируемой интраоперационной кровопотери и возможности ведения пациента на смеси, обогащенной кислородом, эмульсии ПФУ, очевидно, предпочтительнее растворов МГ. В то же время для коррекции анемии в дооперационном и послеоперационном периодах целесообразно использовать Геленпол. Состояние исследований по проблеме создания КЗПК на основе МГ и эмульсий ПФУ создает уверенность в том, что эти инфузионные среды, моделирующие самую главную, кислородтранспортную функцию крови, уже в начале XXI века займут достойное место в различных программах, альтернативных применению донорской крови.