



# 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 O<sub>2</sub>,

о улучшает микроциркуляцию.



Геленпол

о Молекулярная масса 150-260 кД,

о pO<sub>2</sub> 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;



Содержит железо, повышает содержание гемоглобина в циркулирующей крови и его синтез;



~~Содержит железо, повышает содержание гемоглобина в циркулирующей крови и его синтез;~~