

Подробнее о рассылке "Статьи по анестезиологии и интенсивной терапии" можно узнать по адресу <http://subscribe.ru/catalog/science.health.statji>.

## **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:

- растворы модифицированного гемоглобина (МГ),
- эмульсии перфторуглеродов (ПФУ). Эти вещества, замещая основную функцию крови - кислородтранспортную, имеют ряд преимуществ:

- универсальны,
- не требуют изосерологического подбора,
- практически безопасны в отношении переноса инфекций,
- имеют длительный срок годности,
- 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:

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

- при нарушениях микроциркуляции, уменьшающих эффективность трансфузии эритроцитных компонентов;
- при консервировании органов и тканей;
- 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

- хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов,
- обеспечивает нормализацию гемодинамических показателей,
- улучшает работу сердца,
- уменьшает степень анемии,
- увеличивает степень насыщения гемоглобина артериальной и венозной (с 32 до 44 мм рт.ст.) крови O<sub>2</sub>,
- улучшает микроциркуляцию.

#### Геленпол

- Молекулярная масса 150-260 кД,
- pO<sub>2</sub> равняется 28 торр,
- период полувыведения - 8-14 часов.
- одна лечебная доза кровезаменителя (в лиофильно высушенной форме) содержит 4 г гемоглобина; в качестве стабилизаторов и антиокислителей используются глюкоза и аскорбиновая кислота.

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 направлениями дальнейших разработок препаратов на основе МГ являются:

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

- обеспечивают ткани кислородом,
- оказывают положительный эффект на центральную и периферическую гемодинамику, микроциркуляцию, кислотно-щелочное состояние, иммунную систему,
- 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:

- обеспечивает нормализацию гемодинамических показателей,
- улучшает работу сердца,
- 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),
- улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови;
- 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). 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 гемопоэза и свертывающей системы крови, мало участвовал в нормализации кислотно-основного состояния крови. Геленпол наибольший эффект оказывал на гемодинамику, усиливал гемопоэз 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	++	+++
Гемопоэз	-	++
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:

- моделирует дыхательную функции эритроцитов и функции плазменных белков;
- повышает содержание гемоглобина в циркулирующей крови и его синтез;
- усиливает транспорт оксида азота (NO) и S-нитрозотиолов (SNO),

Перфторан:

- пассивный переносчик кислорода и углекислого газа пропорционально перепаду парциального давления соответствующего газа;
- усилитель потока кислорода и углекислого газа за счет увеличения их массопереноса, обусловленного повышенной растворимостью газов в ПФУ и возможностью свободного прохождения газов через частицы;
- 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.

**Опубликовано в журнале:**

**Мир Медицины »» №5-6'2000 »» Новая медицинская энциклопедия**