

Министерство здравоохранения РФ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Первый московский государственный медицинский университет
имени И.М.Сеченова
Факультет послевузовского профессионального обучения врачей
Кафедра патологии человека

ВОРОБЬЁВ С.И.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ
КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ С
ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ
ФУНКЦИЕЙ**

Учебное пособие



Москва 2013 г.

Министерство здравоохранения РФ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Первый московский государственный медицинский университет
имени И.М.Сеченова
Факультет послевузовского профессионального обучения врачей
Кафедра патологии человека

ВОРОБЬЕВ С.И.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ
КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ С
ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ
ФУНКЦИЕЙ**

Учебное пособие

Москва 2013 г.

УДК 615.384

ББК 53.53

С-91

С.И.ВОРОБЬЁВ. Патолофизиологические основы применения перфторуглеродных кровезаменителей с газотранспортной функцией. Москва, 2013 – 78 с.

Автор:

Воробьев С.И. – доктор биологических наук, лауреат Правительственной премии РФ, академик РАЕН, профессор кафедры патологии человека факультета ППО врачей ГОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, один из авторов и разработчиков первого отечественного перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан.

Рецензенты:

Чучалин А.Г. - д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИ пульмонологии ФМБА МЗ РФ.

Кутышенко В.П. - д.ф-м.н., профессор, заведующий лабораторией Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

Учебное пособие «Патолофизиологические основы применения перфторуглеродных кровезаменителей с газотранспортной функцией» является пособием для клиницистов, изучающих применение отечественных перфторуглеродных кровезаменителей с газотранспортной функцией в медико-биологической области, также предназначено для специалистов, обучающихся в интернатуре, ординатуре,

аспирантуре и на курсах усовершенствования и специализации.

© С.И.Воробьев, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

1. Кислородпереносящие перфторуглеродные кровезаменители.....	5
1.1. Газоперенос и растворения кислорода.....	9
1.2. Изменение газотранспорта крови при внутривенном введении перфторуглеродного кровезаменителя.....	18
2. Медико-биологические действия перфторуглеродных кровезаменителей.....	26
3. Фармакокинетика.....	32
4. Клинические обоснования применения перфторуглеродных кровезаменителей	34
4.1. Результаты клинического применения перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан	40
4.2. Результаты клинического испытания перфторуглеродного кровезаменителя Фторэмульсия III.....	47
5. Механизм возможных побочных реакции на введение перфторуглеродных кровезаменителей.....	60
6. Тестовые задания.....	68
7. Ситуационные задачи	72

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПАВ – поверхностно-активные вещества
ПФОС – перфторорганические соединения
ПФМЦП – перфторметилциклогексилпиперидин
ПФОБ – перфтороктилбромид
ПФТБА – перфтортрибутиламин
ПФТПА – перфтортрипропиламин
ПФД – перфтордекалин
 pO_2 – напряжение кислорода
 pCO_2 – напряжение углекислого газа
АВР – артерио-венозная разница
ОЦК – объем циркулирующей крови
СМФ - системы мононуклеарных фагоцитов
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ЦВД – центрально-венозное давление
АД – артериальное давление
ЛД₅₀ – летальная доза
Hct – гематокрит
Hb – гемоглобин
М – моль

1. Кислородпереносящие перфторуглеродные кровезаменители.

Одной из главных патофизиологических задач в клинической практике является устранение гипоксии и доставка кислорода к тканям и органам при кровопотере с помощью кислородпереносящих кровезаменителей. Возмещение кровопотери с помощью гемодилюции традиционными плазмозаменителями без газотранспортной функции или с низкими газотранспортными свойствами приводит к уменьшению кислородной ёмкостью полученной смеси и, соответственно, к ухудшению кислородтранспортных свойств крови. Понижение кислородной ёмкости крови не всегда может компенсироваться увеличением скорости кровотока и другими механизмами адаптации. Поэтому создание и применение полноценных гемодилютантов на основе газотранспортных кровезамещающих препаратов, способных при возмещении кровопотери не уменьшать кислородную ёмкость крови и её реологические свойства в настоящее время становится актуальной патофизиологической проблемой.

Таковыми препаратами – гемодилютантами - кровезаменителями с функцией переноса кислорода – являются перфторуглеродные эмульсии, переносящие любой газ, в том числе, кислород и углекислый газ. Отечественные перфторуглеродные кровезаменители типа Перфторан (разрешенный к клиническому применению) и ФТОРЭмульсия III (проходящий клинические испытания) состоят из смеси перфторорганических соединений.

Перфторуглеродные кровезаменители - это концентрированные эмульсии на основе бинарной смеси перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина, являющиеся сложной многофазной коллоидной системой, применяемой в медико-биологической области в качестве полифункциональных средств, в частности, как гемодиллютантов - газотранспортных заменителей донорской крови для возмещения кровопотери.

Физико-химическое определение перфторуглеродным кровезамещающим эмульсиям – это прямые, газопереносящие, высоко- и свободно-дисперсные, гетерогенные, термодинамически неустойчивые лиофобные коллоидные системы, обладающие избыточной свободной поверхностной энергией и огромной площадью газообмена (сорбционно активной поверхностью раздела фаз), в которых дисперсная фаза нерастворимых ультрадисперсных химически инертных перфторуглеродных частиц покрыта адсорбционно-сольватным слоем поверхностно-активного вещества и сохраняет (дисперсная фаза) агрегативную и седиментационную устойчивость при низких температурах в дисперсионной структурированной среде.

Газотранспортные свойства перфторуглеродного кровезаменителя при возмещении острой кровопотери в эксперименте.

В эксперименте на животных кровопотерю возмещали – гемодиллютантом - 20% перфторуглеродной кровезамещающей эмульсией типа Перфторан, имеющую газотранспортные функции.

В контрольных опытах, кровопотерю возмещали плазмозаменителем - полиглюкином. У всех собак кровопотерю осуществляли через канюлю, вставленную в бедренную артерию. Под контролем давления в аорте и верхней полой вене и ЭКГ выполняли обменную замену 50 мл крови на кг массы тела в изоводемическом режиме. Во время кровезамещения и в течение первых 2-х часов изучали рН, рO₂ и рСО₂ в артериальной и венозной крови, рассчитывали концентрацию гемоглобина в крови, содержание ПФОС в кровеносном русле. Расчетным путем определяли суммарное содержание O₂ в артериальной и венозной крови, химически связанного и физически растворенного кислорода.

Для обеих групп при кровопотере характерно резкое снижение кислородной емкости крови. Однако, величина физически растворенного кислорода при использовании эмульсии ПФОС в 3,5 раза выше ($2,94 \pm 0,31$), чем в группе с полиглюкином ($0,88 \pm 0,02$) (таблица 1.1.).

Это частично компенсирует снижение суммарной величины АВР по кислороду и обеспечивает практически равную исходной ($66,5 \pm 0,85$) величину реального транспорта кислорода, которая составляет $70 \pm 0,4$ мл/мин·м². В группе с полиглюкином при равной величине кровопотери, объема инфузии и идентичных величинах сердечного индекса ($2,2 \pm 0,1$; $2,1 \pm 0,1$) эта величина оказывается на 37% ниже и составляет $44 \pm 0,3$ ($P < 0,05$), что указывает на недостаточное снабжение тканей кислородом в контроле.

Таблица 1.1. Показатели кислородного снабжения крови в эксперименте при кровезамещении полиглюкином и перфторуглеродной кровезамещающей эмульсией Перфторан

Показатели	До крове- замещения	После кровезамещения (через 2 часа)	
		Полиглюк ином	Эмульсия ПФОС
Содержание Hb(%)	12 ± 0,95	4,7 ± 1,2	3,6 ± 0,34
pO ₂ арт. (мм рт.ст.)	234 ± 13,6	259 ± 58	<u>360 ± 42</u>
pO ₂ вен. (мм рт.ст.)	52 ± 8	53 ± 8,4	45 ± 3,4
pCO ₂ арт. (мм рт.ст.)	53 ± 3,1	40,5 ± 3	57 ± 7
pCO ₂ вен. (мм рт.ст.)	59 ± 2,5	47,7 ± 4,1	61 ± 4,5
pH арт.	7,35 ± 0,06	7,33 ± 0,10	7,34 ± 0,08
pH вен.	7,23 ± 0,02	7,26 ± 0,10	7,24 ± 0,16
Содерж. O ₂ в арт. связан. с Hb (об.%)	16,1 ± 1,2	6,30 ± 0,7	5,06 ± 0,6
ABP по O ₂ связан. с Hb (об.%)	3,96 ± 0,9	1,41 ± 0,1	0,96 ± 0,05
Содерж. O ₂ в арт. физ. раств. (об.%)	0,86 ± 0,01	0,88 ± 0,02	<u>2,94 ± 0,31</u>
ABP по O ₂ физически раств. (об.%)	0,67 ± 0,01	0,69 ± 0,01	<u>2,40 ± 0,30</u>
Суммарная велич. ABP по O ₂ (об.%)	4,58±0,9	2,01 ± 0,1	3,35 ± 0,3

Реальн. транспорт O ₂ (мл/мин·м ²)	66,5 ± 0,35	44 ± 0,3	<u>70 ± 0,4 (!)</u>
--	-------------	----------	---------------------

Эмульсия ПФОС при кровезамещении в 60%-70% ОЦК успешно осуществляет газотранспортную функцию и обеспечивает поддержание нормальной величины транспорта кислорода.

Таким образом, при активном кровезамещении очевидно преимущество эмульсии перфторуглеродов, перед традиционно применяемым плазмозаменителем - полиглюкином.

1.1. Газоперенос и растворения кислорода.

Вклад в транспорт O_2 различных компонентов крови после инфузии 10 мл/кг эмульсии ПФОС, согласно расчетам, составляет: эритроциты несут 98,3% общего O_2 крови, плазма – 1,29%, эмульсия ПФОС -0,5%. Очевидно, что роль ПФОС в растворении O_2 мала в сравнении с эритроцитами (таблица 1.1.). Однако если учесть, что непосредственный обмен газов между клетками, окружающей их средой и кровью осуществляется свободными молекулами O_2 и CO_2 , то циркуляция в сосудистом русле частиц эмульсии существенным образом увеличила кислородную емкость плазмы физически растворённым кислородом (на 38%), особенно ее буферную емкость по отношению к потребляемому O_2 , *во-первых*. *Во-вторых*, эмульсия ПФОС улучшает кислородное снабжение тканей путем усиления экстракции кислорода частицами эмульсии из эритроцитарного гемоглобина. *В-третьих*, увеличение массопереноса O_2 в присутствии ПФОС намного больше, чем в плазме, за счёт ускоренной диффузии O_2 в ПФОС. Это связано с тем, что константа диффузии Крога для O_2 и CO_2 на порядок больше в ПФОС, чем в плазме.

Таблица 1.1. Газоперенос и растворения кислорода при внутривенном введении 20% эмульсии ПФОС в дозе 10 мл/кг (~700 мл эмульсии)

Компоненты	Растворимость O_2 (%)	Константа диффузии Крога для O_2	Время оксигенации (мсек)	Поверхность газообмена (m^2)
------------	-------------------------	------------------------------------	--------------------------	----------------------------------

Эритроциты	98,21	-	200 – 250	3500
Плазма	1,29	$5,3 \cdot 10^{-5}$	-	-
Эм.П Ф О С	0,50*	$4,4 \cdot 10^{-4**}$	14 - 26***	8400****

*) увеличение массопереноса O_2 за счет дополнительного физически растворенного O_2 на 1/3;

**) увеличение массопереноса O_2 за счет ускоренной диффузии;

***) увеличение массопереноса O_2 за счёт высокой скорости оксигенации ПФОС;

****) увеличение процесса массопереноса O_2 за счет большей поверхности газообмена.

В-четвёртых, увеличение массопереноса O_2 в присутствии ПФОС происходит за счёт большей скорости насыщения O_2 у ПФОС, т.к. скорость оксигенации ПФОС на порядок больше, чем оксигенация эритроцитов. *В-пятых*, увеличение массопереноса O_2 в присутствии ПФОС связано с большой поверхностью газообмена у субмикронных частиц эмульсии ПФОС. Известно, что при уменьшении напряжения кислорода, суммарная величина диффузии сохраняется за счёт увеличения поверхности газообмена. В эмульсии ПФОС при относительно высоком напряжении кислорода (p_{O_2} до 100 мм рт.ст.) суммарная поверхность частиц эмульсии ПФОС, например, в 700 мл составляет 8400 м², что позволяет сохранять необходимую величину диффузии.

Таблица 1.2. Коэффициент и константа диффузии [11]

Коэффициент диффузии O_2 и CO_2 (H_2O) - $5,3 \cdot 10^{-5}$
--

Коэффициенту диффузии O_2 и CO_2 (ПФОС) - $4,4 \cdot 10^{-4}$

Константа диффузии Крога - Kg (ПФОС) для O_2 - $4,4 \cdot 10^{-4}$

Константа диффузии Крога - Kg (H_2O) для O_2 - $5,3 \cdot 10^{-5}$

Константа диффузии Крога - Kg (ПФОС) для CO_2 - $1,5 \cdot 10^{-3}$

Константа диффузии Крога - Kg (H_2O) для CO_2 - $6,3 \cdot 10^{-4}$

Однако, способность к газорастворению перфторуглеродных эмульсий, по сравнению с кровью недостаточно велика. Так, 1 г гемоглобина может присоединить максимум 1,38 мл O_2 , 1 г железа присоединяет 300 мл O_2 , если образуется закисное железо.

Главная химическая особенность гемоглобина, как отмечает Иванов К.П. в своей работе [9], состоит в способности присоединять и отщеплять O_2 в очень узком диапазоне перепадов давлений этого газа в среде (порядка от 0 до 100 мм рт.ст.). При кислородной емкости крови в 18 об.% один литр крови содержит кислорода столько же, сколько содержит его один литр воздуха.

Таким образом, благодаря гемоглобину, воздушная среда как бы «переносится» внутрь тканей организма.

В основе дыхательной функции крови имеется четкая закономерность эффективного использования диффузии для быстрого обмена газов. При уменьшении pO_2 суммарную величину диффузии O_2 можно сохранить или повысить лишь с помощью увеличения поверхности, через которую осуществляется диффузия.

Таблица 1.3. Количество O_2 в различных частях крови (pO_2 -120 мм рт.ст.) при введении 20% эмульсии ПФОС в дозе 10 мл/кг

Компоненты	Содержание	Растворимость
------------	------------	---------------

	(об.%)	O ₂ (об.%)	O ₂ (%)
Эритроциты	34,3	18,572	98,21
Плазма	64,3	-	1,29
ПФОС	1,4	-	0,50

Так это и происходит. Если, по современным данным, представленным в работе [9], дыхательная поверхность капилляров в легких составляет около 120 м², то дыхательная поверхность эритроцитов близка к 3-4 тыс. м² (таблица 1.4.). Поверхность всех капилляров тела человека по разным оценкам близка к 10000 м². Чем ниже рO₂, тем больше площадь диффузии. Частицы 20% эмульсии перфторуглеродов при введении в дозе 7-8 мл/кг имеют общую площадь газообмена - 6000 м².

Поверхность газообмена 300 мл 20% эмульсии перфторуглеродов составляет 3600 м², что превышает поверхность газообмена всех эритроцитов в 5 литрах крови человека (площадь всех эритроцитов 3500 м²) (таблица 1.5.).

Таблица 1.4. Величина дыхательной поверхности биологических систем и 20% кровезамещающей эмульсии ПФОС

Название	Поверхность газообмена	pO_2 (мм рт.ст.)
Капилляры (легких)	120 м ²	100
Эритроциты крови (~ в 5000 мл)	<u>3500 м²</u>	95
Капилляры (тела)	10.000 м ²	40 – 70
Митохондрии	100.000 м ²	<u>1 - 3</u> *
Эмульсия ПФОС (объём 500 мл)	<u>6000 м²</u>	100

*) при уменьшении pO_2 (в митохондриях 1-3 мм рт.ст.) суммарная величина диффузии сохраняется с помощью увеличения поверхности для газообмена (площадь возрастает до 100.000 кв²). В эмульсии ПФОС pO_2 относительно высокое (~100 мм рт.ст.) при большой площади газообмена в 6000 м².

Таким образом, суммарная скорость диффузии для обмена газов в эмульсии ПФОС значительно выше, чем у эритроцитов, за счет большей поверхности газообмена. Перфторуглеродные эмульсии с концентрацией ПФОС - 20% имеют кислородную емкость (при $pO_2 = 760$ мм рт.ст.) всего 6-7 об.%, что почти в 2,5 раза меньше, чем емкость по O_2 в крови.

Но, тем не менее, вклад эмульсии ПФОС на модели анемической гипоксии при наличии перфторуглеродных частиц в кровотоке значительно сказывается, как показала Кузнецова И.Н. в своей работе [11], на состоянии газового баланса кровь-ткани,

увеличивая общий поток массы кислорода из крови в ткани и углекислого газа в противоположном направлении. Это обусловлено тем, что скорость отдачи и присоединения O_2 и CO_2 частицами ПФОС не являются факторами, лимитирующими транспорт газов. Малые объемы инфузируемой эмульсии и небольшая емкость по O_2 , продолжает автор, не могут обеспечить реальное увеличение кислородной емкости крови.

Объем (мл) жидкости	5000 <i>кровь</i>	1000 эмул.	500 эмул.	300 эмул.	100 эмул.
П л о щ а д ь (m^2) газообмена	3500	12000	6000	3600	1200

Таблица 1.5. Общая площадь поверхности газообмена частиц 20% перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии

Более полное извлечение O_2 из эритроцитарного гемоглобина в присутствии частиц ПФОС при одинаковой потребности и условиях доставки могло быть обеспечено, за счет его ускоренной диффузии в ткани. О правильности данного предположения говорит увеличение относительной доли потребляемого O_2 . Таким образом, при циркуляции в сосудистом русле небольшого объема эмульсии были усилены компенсаторные реакции, способствующие выплате долга по кислороду (увеличение кровотока за счет лучшей работы сердца и усиление экстракции O_2 из гемоглобина).

О положительной роли эмульсии ПФОС в вымывании CO_2 из тканей и транспорте ее легким отмечает тот же автор [11]. Так, было отмечено, что при введении небольшой дозы эмульсии ПФОС суммарное содержание CO_2 в венозной крови у подопытных

животных достоверно больше по сравнению с контролем. Оказалось, что абсолютное количество растворенного в частицах ПФОС CO_2 (мм/л) при соответствующем pCO_2 венозной крови на 3 порядка ниже приведенных величин суммарной углекислоты. Поэтому разницу в содержании суммарной углекислоты между опытными и контрольными животными нельзя объяснить простой повышенной растворимостью CO_2 , но можно отнести за счет ускоренной диффузии CO_2 в присутствии ее носителя. Основной причиной данного явления, является изменение общего массопереноса газов крови. При практически одинаковых величинах соответствующих коэффициентов диффузии O_2 и CO_2 в перфторуглеродах и воде, константы диффузии Крога (Кд) для этих газов в перфторорганической фазе намного больше, чем в воде. Проведенные автором расчеты показали, что Кд для O_2 в перфтортрибутиламине составляет $4,4 \times 10^{-4} \text{ см}^3 \text{ O}_2 / \text{см} \cdot \text{мин} \cdot \text{атм.}$, что на порядок больше значения Кд в водной среде – $5,3 \times 10^{-5} \text{ см}^3 \text{ O}_2 / \text{см} \cdot \text{мин} \cdot \text{атм.}$ Кроме этого необходимо учитывать и другие газы, способные растворяться в перфторсоединениях (таблица 1.6.).

Таблица 1.6. Растворимость некоторых газов в перфторорганических соединениях (при 25°C) [12]

Перфторсоединения	N_2 (об.%)	O_2 (об.%)	CO_2 (об.%)
ПФ-бутилтетрагидрофуран	33,4	48,8	190
ПФ-трибутиламин	28,4	38,9	152

Основными требованиями, которые предъявляются к перфторуглеродным газотранспортным кровезаменителям:

- обеспечение хорошего обмена и транспорта O_2 и CO_2 ;
- поддержание ОЦК, осмотического давления и характеристик кровотока близкими к физиологическим;
- поддержание в крови соответствующего уровня pH;
- химическая инертность и не выделение токсических примесей или ионов;
- не взаимодействие с компонентом натуральной крови;
- не вызывание необратимых изменений в тканях органов и не вмешательство в их функцию;
- не изменение регенерации эритроцитов, белков и других компонентов крови;
- полное и быстрое выведение из организма;
- стабильность при хранении и стерилизации;
- готовность к экстренному применению;
- низкое количество побочных реакций;
- возможность к жесткой стерилизации;
- возможность длительного хранения не менее 3 лет;
- монодисперсность со ср. размером частиц не > 100 нм.

Состав на основе перфторуглеродных кровезамещающей эмульсий, который соответствует всем этим требованиям, представляет собой нечто большее, чем просто плазма или физраствор, так как транспортирует кислород, тем самым, заменяя частично функцию эритроцитов.

Сравнительный анализ по газотранспортным свойствам отечественного и зарубежных перфторуглеродных кровезаменителей.

На рисунке 1.1. показано, что у отечественного кровезамещающего препарата Перфторан, фактическое содержание O_2 составляет - 6,6 об.%, относительная вязкость – 2,57 сPs, при этом динамическая кислородная ёмкость ($\text{Дин.}O_2 = \text{Сод.}O_2 / \text{Отн.вязкость}$) является самой высокой (после крови – 4,4 об.%) и составляет 2,56 об.%.

У японского кровезамещающего препарата Флюозол-ДА, содержание O_2 составляет - 7,0 об.%, относительная вязкость – 3,83 сPs, при этом динамическая кислородная ёмкость является средней и составляет - 1,82 об.%.

У американского кровезамещающего препарата Оксигент, содержание O_2 самое высокое из всех известных кровезаменителей и крови, составляющее - 24 об.%, при такой концентрации перфторуглеродов (~90%) в препарате возросла и относительная вязкость – 30,6 сPs, и как следствие резко уменьшилась динамическая кислородная ёмкость, которая является самой низкой и составляет - 0,78 об.%.

Известно, что при увеличении содержания ПФОС в эмульсии более 20% вязкость эмульсии возрастает настолько, что становится невозможным повышение объема протекающей жидкости за счет компенсаторного увеличения сердечного выброса. Кровезамещающая эмульсия ПФОС должна иметь в 1,5-2 раза меньшую вязкость, чем цельная кровь, тогда увеличение минутного объема может быть достигнуто без дополнительного прироста энергозатрат.

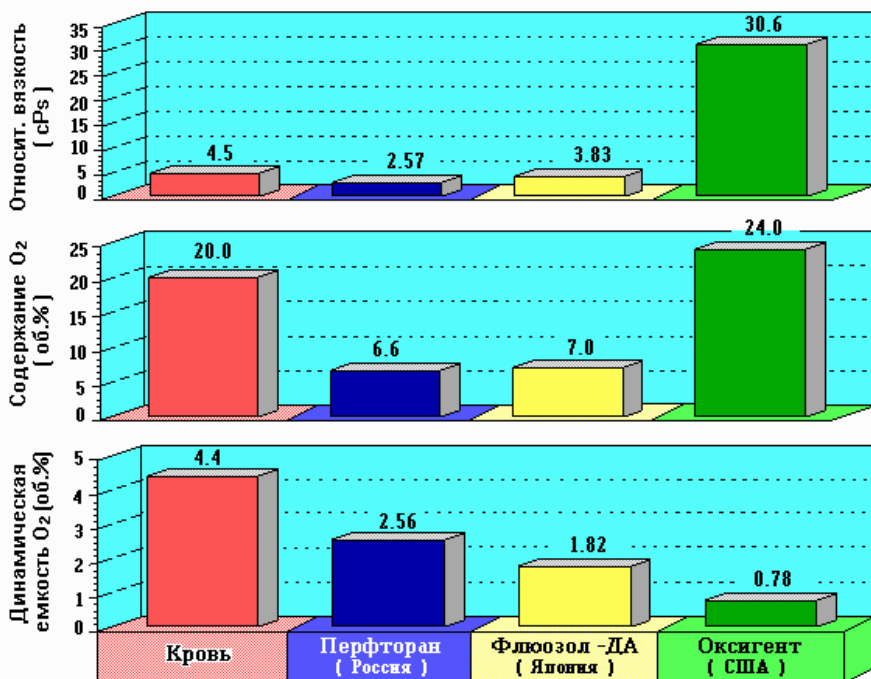


Рис.1.1. Газотранспортные свойства различных перфторуглеродных кровезамещающих эмульсий в сравнении с кровью.

1.2. Изменение газотранспорта крови при внутривенном введении перфторуглеродного кровезаменителя.

Влияние перфторуглеродного кровезаменителя на газотранспорт крови определяется двумя факторами:

Кислородной емкостью. Динамикой газообмена.

ОСНОВНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ СОЗДАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИХ ЭМУЛЬСИЙ

I. эксперимент - впервые в мире в 1966 году использовалось перфторсоединение - ПФБТГ в качестве среды для транспорта кислорода к изолированному органу и живому организму (Clark L., Gollan F., 1966, США);

II. эксперимент - впервые в мире в 1975 году использовалась кровезамещающая эмульсия FC-47 для кровезамещения экспериментальным животным (Geyer R., 1975, США);

III. клиника - впервые в мире в 1978 году разрешено клиническое испытание перфторуглеродного кровезаменителя Флюозол - ДА 20% на добровольцах (Naito R., 1978 «Green Cross Corporation» Япония);

IV. клиника - впервые в мире в 1996 году разрешено клиническое применение перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан на пациентах (Воробьёв С.И., Иваницкий Г.Р. соав., 1996 НПФ «Перфторан» РФ).

Кислородная емкость.

Кислородная емкость перфторуглеродной кровезамещающей 20% эмульсии (кровезаменителя) составляет ~7 об.% (при $p_{O_2}=760$ мм рт.ст.) почти в 3 раза выше, чем у всех традиционных не газотранспортных кровезаменителей (~ 2,3 об.%) и плазмы, но во столько же раз ниже кислородной емкости цельной крови (~20 об. %). Однако перфторуглеродная эмульсия при внутривенном введении в кровоток увеличивает массоперенос O_2 за счёт увеличения в плазме на 1/3 физически растворённого O_2 .

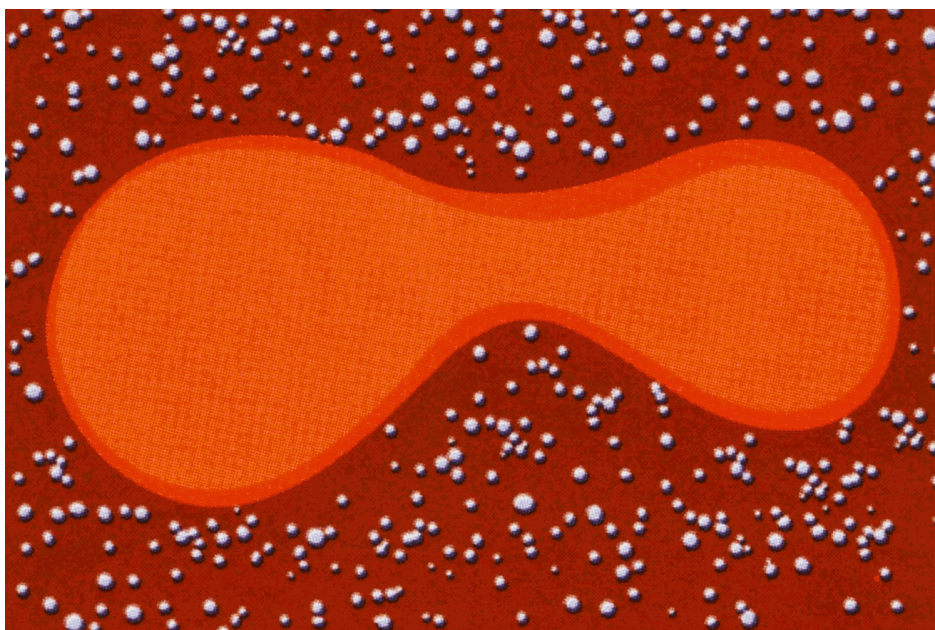


Рис.1.2.1. Частицы перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии увеличивают массоперенос кислорода за счет увеличения площади поверхности газообмена. Частицы кровезамещающей перфторуглеродной эмульсии активно

экстрагируют O_2 из эритроцитов крови, за счёт образования из частиц эмульсии структур типа газотранспортных каналов, по которым проводимость кислорода и углекислого газа в несколько раз выше, чем в плазме. Это позволяет активно разгружать эритроцит по кислороду в любом участке кровеносного русла, тем самым увеличивать массоперенос кислорода тканям. Таким образом, в кровотоке в любой точке кровеносной системы, происходит постоянная вне лёгочная оксигенация «синтетических эритроцитов» за счёт экстракции кислорода частицами эмульсии из эритроцитарного гемоглобина.

Динамика газообмена.

На динамику газообмена в организме влияют три параметра:

- 1.Изменение скорости кровотока, зависящей от 1.1.изменения вязкости крови и 1.2.изменения состояния сосудистого русла;
- 2.Изменение скорости обогащения и отдачи кислорода крови;
- 3.Изменение поверхности газообмена.

Динамика газообмена. Изменение скорости кровотока.

Изменение вязкости крови.

Введение перфторуглеродной кровезамещающей 20% эмульсии в кровотоки снижает вязкость крови. Снижение вязкости крови улучшает прохождение эритроцитов через капилляры, соответственно, повышается доставка кислорода тканям. Вязкость 20% перфторэмульсии составляет 2,5 сП (сантипауз). Средняя вязкость крови 5 сП и зависит от гематокрита, состава и состояния мембран эритроцитов. Введение фторэмульсии в кровотоки снижает вязкость системы «фторэмульсия + кровь», во-первых. Во-вторых, перфторуглероды, растворяясь в мембране эритроцитов, делают их более эластичными и легко деформируемыми, что также

уменьшает вязкость крови. Повышение эластичности и деформируемости мембраны эритроцитов улучшает их прохождение через капилляры, соответственно, улучшается доставка кислорода тканям. Улучшение деформируемости эритроцитов является одним из определяющих факторов транспорта кислорода к периферическим тканям и обеспечения их потребности в кислороде. *В-третьих*, фторэмульсия повышает отрицательный заряд эритроцитов, это усиливает степень отталкивания эритроцитов друг от друга и, соответственно, повышается дезагрегация эритроцитов, возникает антисладжевый эффект, что приводит к улучшению кровотока и доставки кислорода тканям.

Динамика газообмена. Изменение скорости кровотока.

Изменение состояния сосудистого русла.

Перфторуглеродная кровезамещающая 20% эмульсия стабилизирует и модифицирует мембраны стенок сосудов, обратимо уменьшает транспорт кальция во внутрь клетки, что проявляется в активном вазодилатирующем и спазмолитическом действии на сосудистую стенку спазмированных сосудов, что позволяет эритроцитам проходить через повреждённые сосуды, во-первых. Во-вторых, размеры частиц фторэмульсии - 0,07 мкм (70 нм) в 100 раз меньше размеров эритроцитов - 7 мкм (7000 нм), это позволяет субмикронным частицам эмульсии ПФОС проходить через спазмированные, склерозированные, частично тромбированные и сладжированные сосуды, обеспечивая хорошую оксигенацию кислородом и эвакуацию углекислоты. В-третьих, повышая фибринолитическую активность, снижая концентрацию

фибриногена и фактора XIII, фторэмульсия устраняет последствия внутрисосудистого свертывания крови, т.е. способствует реканализации сосуда. В-четвёртых, обладая дезагрегационным действием на тромбоциты, фторэмульсия разрушает тромбоцитарные агрегаты, т.е. так же способствует реканализации сосуда. В-пятых, фторэмульсия обладая активной сорбционной поверхностью, связывает липиды крови, предупреждает и устраняет жировую эмболию сосуда. Так 1 мл эмульсия имеет сорбционную поверхность в 12 кв. м и связывает 10 мг липидных эмбол крови. В-шестых, эмульгатор перфторуглеродов – проксанол улучшает реологию крови и микроциркуляцию, улучшает капиллярный пульс, увеличивает регионарный кровоток, снижает общее периферическое сопротивление.

Динамика газообмена.

Изменение скорости обогащения и отдачи кислорода крови.

Перфторуглеродная кровезамещающая 20% эмульсия увеличивает массоперенос O_2 за счёт большей скорости насыщения O_2 , т.к. скорость оксигенации перфторсоединений на порядок больше, чем оксигенация эритроцитов, во-первых. Во-вторых, увеличения массоперенос O_2 в присутствии частиц из перфторсоединений происходит за счёт улучшения диффузии O_2 в ПФОС, т.к. константа диффузии Крога для O_2 в ПФОС на порядок больше, чем в плазме. В-третьих, увеличения массоперенос O_2 происходит за счёт усиления экстракции кислорода частицами эмульсии из эритроцитарного гемоглобина, т.к. каждый эритроцит окутан облаком из движущихся в кровотоке частиц эмульсии

перфторсоединений. В связи с тем, что кислород в перфторсоединениях (40-45 об.%) растворяется в 20 раз лучше, чем в плазме (2,3 об.%), то такая конденсированная среда из частиц эмульсии вокруг эритроцитов улучшает газообмен и разгружает эритроцит по кислороду постоянно. Таким образом, в кровотоке, в любой точке кровеносной системы, происходит постоянная вне лёгочная оксигенация частиц эмульсии – «синтетических эритроцитов» за счёт экстракции кислорода частицами эмульсии из эритроцитарного гемоглобина. В-четвёртых, увеличение массопереноса O_2 связано с образованием в кровотоке из частиц перфторсоединений структуры типа газотранспортных каналов, по которым проводимость кислорода и углекислого газа в несколько раз выше, чем в плазме. Эти газотранспортные каналы, по-видимому, служат как для передачи в ткань кислорода из эритроцитов, так и для насыщения этих же эритроцитов кислородом в альвеолах и капиллярах легких.

Динамика газообмена.

Изменение поверхности газообмена.

Известно, что при уменьшении напряжения кислорода, например в митохондриях (pO_2 до 1-3 мм рт.ст.) суммарная величина диффузии газа сохраняется за счёт увеличения поверхности газообмена (в митохондриях она возрастает до 100 тыс. кв. м). В перфторуглеродной кровезамещающей 20% эмульсии при относительно высоком напряжении кислорода (pO_2 до 100 мм рт.ст.) суммарная поверхность частиц, например, в 100 мл составляет 1200 м², что позволяет сохранять высокую величину диффузии O_2 . Таким образом, поверхность газообмена,

необходимая для диффузии газа значительно возрастает за счёт большой площади частиц перфторэмульсии.

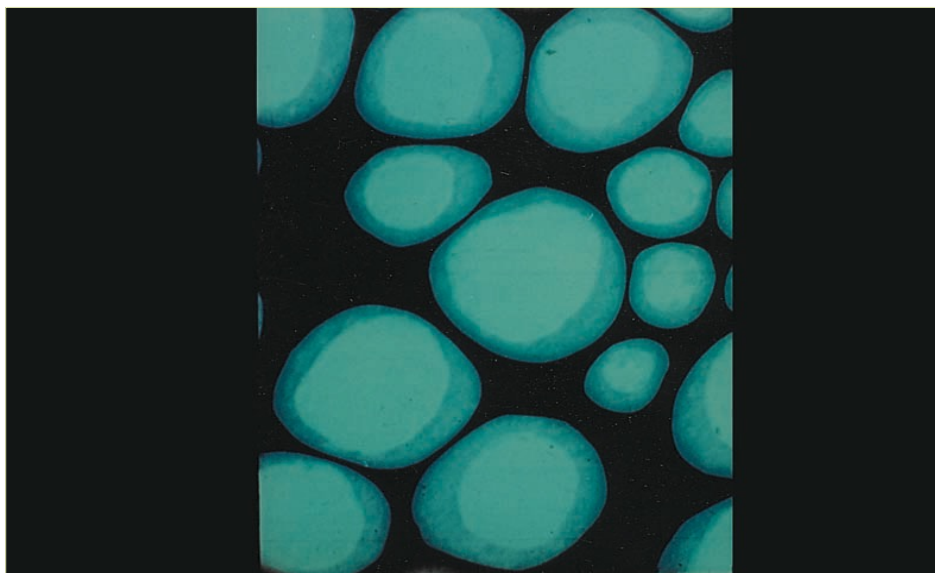


Рис.1.2.2. Частицы (от 30 нм до 100 нм) перфторуглеродной эмульсии - «синтетические эритроциты» под электронным микроскопом. Отчётливо виден эмульгатор – проксанол-268 (толщиной от 4 до 8 нм), окружающий собственно каплю перфторсоединения. Слой эмульгатора не влияет на газообмен частицы перфторуглеродной эмульсии.

2. Медико-биологические действия перфторуглеродных кровезаменителей.

Медико-биологические действия перфторуглеродных кровезаменяющих 20% эмульсий – отечественных кровезаменителей типа Перфторан и Фторэмульсия III связаны со следующими свойствами:

газотранспортными – кровезамещающая перфторэмульсия является временной заменой донорской крови при массивных кровопотерях сокращает её расход в 2 раза; увеличивает массоперенос O_2 за счет увеличения в плазме уровня физически растворенного O_2 ; увеличивает массоперенос O_2 за счет ускоренной диффузии O_2 в ПФОС; увеличивает массоперенос O_2 за счет увеличения скорости насыщения O_2 в ПФОС; увеличивает массоперенос O_2 за счет большой поверхности газообмена; увеличивает массоперенос O_2 за счет усиления экстракции кислорода частицами эмульсии из эритроцитарного гемоглобина; увеличивает массоперенос O_2 за счёт образования в кровотоке из частиц ПФОС структуры типа «жемчужных нитей», являющимся кислородными каналами, по которым проводимость кислорода в 20-25 раз выше, чем в плазме; перфторэмульсия снижает вязкость крови, снижение вязкости крови улучшает прохождение эритроцитов через капилляры, соответственно, повышается доставка O_2 ; перфторэмульсия улучшает состояния сосудистого русла, что также способствует улучшению прохождения эритроцитов через капилляры, соответственно, повышается доставка O_2 ; перфторэмульсия улучшает показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови, уменьшает ацидоз.

противошоковыми - кровезамещающая перфторэмульсия обладает выраженным лечебным действием при острой и хронической гиповолемии: травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и постоперационной гиповолемии, снижает уровень эндотоксемии при шокогенном термическом и другом

экстремальном воздействии, обладает противоотёчным действием, увеличивает объём циркулирующей крови, поддерживает осмотическое давление;

реологическими - кровезамещающая перфторэмульсия улучшает реологию крови и микроциркуляцию при нарушении тканевого газообмена и метаболизма различного генеза, уменьшает вязкость крови, улучшает капиллярный пульс, увеличивает регионарный кровоток, снижает общее периферическое сопротивление, способствует реканализации сосудистого русла, увеличивает электроотрицательные заряды оболочек эритроцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия, что повышает суспензионную стабильность крови, улучшает ее реологические характеристики, препятствует образованию агрегатов крови, активизирует микроциркуляцию в тканях, обеспечивает в сосудах осевой ток форменных элементов крови, вызывает распад ложных агрегатов (на ранних стадиях критических состояний), что реканализирует микрососудистое русло;

сорбционными - кровезамещающая перфторэмульсия обладает огромной активной сорбционной поверхностью, так 10 мл 20% эмульсии имеет площадь поверхности в 120 квадратных метров (для сравнения, таблетка активированного угля 0,25 грамм имеет площадь поверхности в 125 квадратных метра), что способствует быстрой эвакуации из организма различных токсинов, ядов, продуктов распада и отравлений, а также предупреждает и устраняет жировую эмболию;

мембраностабилизационными - кровезамещающая перфторэмульсия стабилизирует и модифицирует биологические

мембраны, обратимо уменьшает транспорт ионов калия и кальция внутрь клетки, активирует окислительное фосфорилирование, меняет функциональные свойства мембран эритроцитов, повышает их заряд и устойчивость к механической травме, к гипогиперосмии, к действию детергентов и ионофоров, увеличивает их термостабильную резистентность, вызывает дезагрегацию тромбоцитов и эритроцитов, обладает антисладжевым эффектом, повышает фибринолитическую активность, снижает концентрацию фибриногена и фактора XII;

дезинтоксикационными - кровезамещающая перфторэмульсия повышает дезинтоксикационную функцию печени, индуцирует цитохром Р-450, влияет на систему естественной детоксикации при острых отравлениях ксенобиотиками, карбофосом, дихлорэтаном, сибазоном, фосфорорганическими веществами и психотропными препаратами, увеличивает устойчивость к ГАМК-литикам, при этом определяющее значение в механизмах лечебного действия перфторэмульсий является модификация токсикокинетики жирорастворимых ядов, опосредованная изменением активности микросомальной монооксигеназной системы печени и транспортной функции белков крови;

противоишемическими - кровезамещающая перфторэмульсия усиливает кровоснабжение, оказывает вазодилатационное действие, уменьшает гипоксию органов и тканей, защищает донорские органы при трансплантации, используется для предварительной подготовки донора и реципиента, используется в аппарате искусственного кровоснабжения в качестве гемодиллютата, используется в качестве консервационной среды при кардиopleгии

или перфузионном сохранении органов, обладает регенеративными свойствами, уменьшает признаки ишемии органов, снимает воспаление желудочно-кишечного тракта, уменьшает ишемический отёк головного мозга, оказывает лечебное действие при нарушении мозгового кровообращения, шоковой почке, множественной травме, облитерирующем заболевании сосудов конечностей;

кардиопротекторными - кровезамещающая перфторэмульсия оказывает эффективное лечебное действие при остром инфаркте миокарда, уменьшает в 2 раза ишемические зоны при инфаркте, уменьшает число повторных инфарктов, снижает частоту развития недостаточности кровообращения, стабилизирует артериальное давление, увеличивает степень релаксации миофибрилл и уменьшает вероятность развития кальциевого парадокса, уменьшает частоту аритмий в восстановительном периоде, уменьшает коронарно-сосудистое сопротивление, уменьшает повреждающее влияние эндогенных катехоламинов в начале кардиоплегии и в реперфузионном периоде;

офтальмопротекторными - кровезамещающая перфтор-эмульсия обладает высокой эффективностью в лечении увеитов различной этиологии, при тяжелых формах патологии глаза - кровоизлиянии в различные отделы глазного яблока, дистрофических заболеваниях сетчатки, диабетической ретинопатии на фоне инсулинозависимого диабета, частичной атрофии зрительного нерва;

иммунотропными - кровезамещающая перфторэмульсия повышает иммунный статус организма, активизирует макрофагальную функцию нейтрофилов, оказывает

общеукрепляющее действие при неблагоприятных внешних воздействиях и экстремальных ситуациях;

антиоксидантными - кровезамещающая перфторэмульсия устраняет содержание первичных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов плазмы крови, при этом интенсивность свободнорадикального окисления в эритроцитах и плазме крови на фоне перфторэмульсии снижается, а активность естественных систем антиоксидантной защиты возрастает;

диуретическими - кровезамещающая перфторэмульсия выводит из организма продукты распада и шлаки, оказывая спазмолитическое и вазодилатирующее действие, а также является мочегонным и слабительным средством, улучшает перистальтику кишечника;

радио и –химиопротекторными - кровезамещающая перфторэмульсия повышает резистентность организма к агрессивно вредным воздействиям окружающей среды, нормализует обмен веществ за счёт мембраностабилизационных и дезинтоксикационных свойств;

противотоксичными - кровезамещающая перфторэмульсия уменьшает в организме уровень токсинов, за счёт гидрофобных свойств перфторуглеродов и поверхностно-активных свойств эмульгатора, а также активации дезинтоксикационной функции печени;

наноразмерностью – кровезамещающая перфторэмульсия состоит из наночастиц: минимальный размер частиц не менее 30 нанометров, средний размер частиц 50-80 нанометров, что способствует лучшему проникновению в ишемизированные участки ткани через спазмированные, склерозированные, частично

тромбированные и склерозированные сосуды наночастиц перфторэмульсии с растворённым физически кислородом;

наружное применение - кровезамещающая перфторэмульсия обладает противоожоговым, ранозаживляющим, фотозащитным, косметическим действием, а также используется при лечении заболеваний тканей пародонта полости рта, гинекологии, пищеварительного тракта, при лаваже легких, промывание гнойных ран, орошении раневой поверхности слизистых и кожи;

другое применение – кровезамещающая перфторэмульсия используется при отказе реципиента от гемотрансфузии по религиозным основаниям, или опасности заражения через донорскую кровь вирусными инфекциями (СПИД, гепатит и т.д.), или отсутствие донорской крови при наличии анемической гипоксии, угрожающей жизни больного.

3. Фармакокинетика.

Период полувыведения перфторсоединений в кровезамещающих препаратах типа Перфторан и Фторэмульсия III из кровотока происходит через легкие и составляет 22-24 часа. Эмульгатор перфторсоединений - проксанол-268 выводится с мочой в течение 1-2 суток. ПФОС выводятся в основном через легкие и кожу, в меньшей степени – с желчью. Частицы эмульсии ПФОС временно аккумулируются в макрофагах лёгких, печени, селезенки, костного мозга.

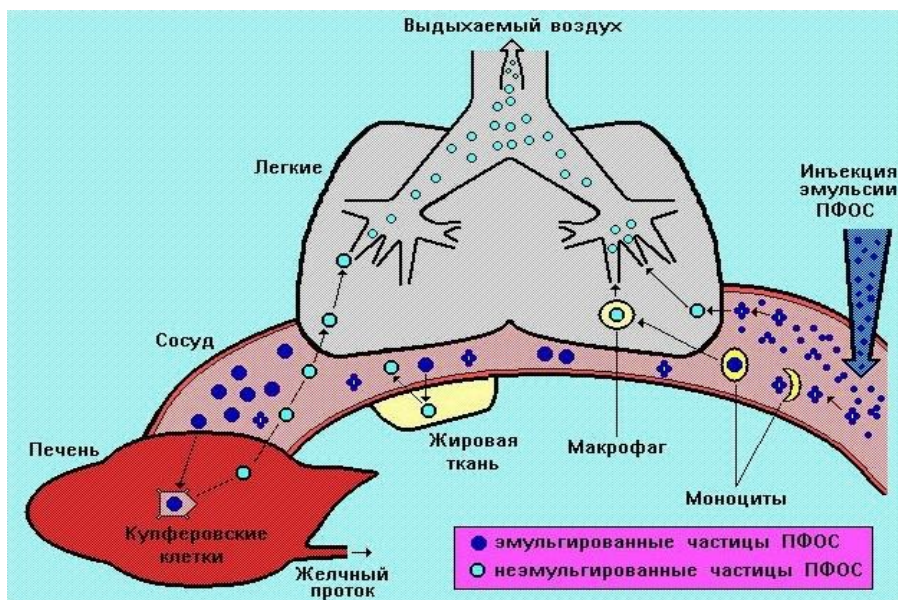
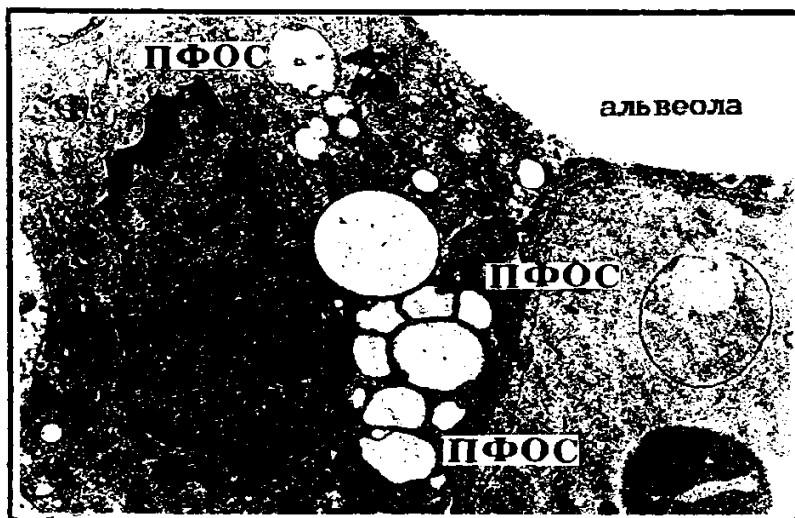


Рис.3.1. Схема выведения перфторсоединений из организма: после попадания в кровотоки эмульсии ПФОС происходит элиминация молекул ПАВ и адсорбция на поверхности частиц ПФОС липидов и белков плазмы, с последующим укрупнением частиц и фагоцитозом клетками ретикуло-эндотелиальной системы.



5 мкм

Рис.3.2. Ультраструктурная организация клеток лёгких, аккумулирующих ПФОС - перфторсоединения. Выведение ПФОС происходит через лёгкие, видны участки с крупным скоплением ПФОС у границы с альвеолой. Интенсивный фагоцитоз частиц эмульсии ПФОС как чужеродных частиц осуществляется клетками ретикуло-эндотелиальной системы легких, преимущественно альвеолярными макрофагами. Захват частиц ПФОС фагоцитами приводит к образованию многочисленных фагосом, которые в дальнейшем перемещаются в апикальную часть альвеолярных макрофагов, граничащую с альвеолярными просветами, с последующим выбросом в них фагосом путем экзоцитоза, так и, по-видимому, путем разрушения апикальной части клеток. Весь процесс выведения ПФОС из организма связан с гранулематозной реакцией. Процесс гранулематоза, способствующий выведению перфторсоединений, в дальнейшем не приводит к формированию в органах склероза или гиалиноза [8, 26].

Период полувыведения ПФОС из макрофагов после замещения у крыс 65% ОЦК эмульсией ПФОС составляет для ПФД 14 дней (полное выведение 1 месяц), для ПФМЦП 90 дней (полное выведение 18-24 мес.). Время циркуляции частиц перфторэмульсии зависит от размера собственно частиц и введённой дозы, однако 40% ПФОС независимо от введённой дозы выводится в течение первых 3-5 дней, оставшаяся часть задерживается в тканях элементами системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ).

4. Клинические обоснования применения перфторуглеродных кровезаменителей.

Перфторуглеродные кровезаменители с газотранспортной функцией применяются как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство при:

- острой и хронической гиповолемии (травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и послеоперационной гиповолемии и т.д.);
- нарушении микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, отравлении, жировой эмболии и т.д.);
- противоишемической защите донорских органов (для предварительной подготовки донора и реципиента);
- кардиopleгии (использование в качестве кардиopleгического состава и в аппарате искусственного

кровообращения);

-для регионарного и местного применения (при регионарной перфузии, лаваже легких, промывании гнойных ран, брюшной и других полостей и т.д.).

Перфторуглеродные кровезаменители имеют следующие преимущества перед донорской кровью:

-исключается необходимость определения группы крови и резус фактора;

-исключается проблема передачи инфекций через инфузии: вирусного гепатита, ВИЧ и других;

-нет запрета и противопоказаний на переливание по социальным и религиозным мотивам;

-возможна организация промышленного производства, стерилизации и длительного хранения для ликвидации чрезвычайных ситуаций и военных конфликтов.

Клинические обоснования.

Клинические обоснования применения перфторуглеродных кровезаменителей типа Перфторан разработаны в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П.Павлова [10].

При кровопотере. При инфузионно-трансфузионной терапии.

1.Препарат назначается в дозе 4-15 мл/кг массы тела на догоспитальном этапе до остановки кровотечения.

2.Препарат может быть введен после остановки кровотечения в интра- и послеоперационном периодах.

Осложнения. 1.Резко выраженная гипотония, требующая

замедление темпа инфузии и внутривенного введения дофамина (5-10 мкг/кг/мин) и кортикостероидов (30-60 мг по преднизолону), и прекращения инфузии при сохраняющейся гипотонии.

2. Анафилактикоидная реакция, требующая прекращения введения, внутривенного введения дофамина (5-15 мкг/кг/мин) до достижения желаемого эффекта, внутривенно кортикостероиды (60-90 мг по преднизолону) и антигистаминные препараты.

Резюме. Использование перфторуглеродных кровезаменителей с газотранспортной функцией при лечении кровопотери дает возможность уменьшить частоту послеоперационных осложнений на 12,5%, сократить объем вводимой крови и эритроцитарной массы в 1,5 раза.

При ожоговом шоке.

Ожоговый шок средней и более тяжелой степени, доза 3-7 мл/кг.

Осложнения. Те же, что и в предыдущем разделе.

Резюме. Однократное введение перфторуглеродных кровезаменителей с газотранспортной функцией позволяет снизить общую летальность при ожоговом шоке средней степени тяжести на 20,2%, двукратное введение его дает дополнительное снижение общей летальности ещё на 12,6%.

Черепно-мозговая травма.

1. Ушиб головного мозга любой тяжести (в комплексе традиционных экстра - и интракраниальных мероприятий).

2. Препарат вводится внутривенно в дозе 3-7 мл/кг со скоростью 30-60 капель в минуту под контролем артериального давления.

Противопоказания. Сдавливание головного мозга эпи-суб- или внутримозговой гематомой.

Осложнения. Те же, что и в предыдущем разделе.

Резюме. Применение при тяжелой ЧМТ позволяет уменьшить общую летальность на 8,3%, сократить продолжительность комы на 1,5-2 суток, увеличить на 21,5% полную социально-трудовую адаптацию пострадавших.

Постреанимационная болезнь.

1. Первые шесть часов (но не позже 12 часов) после выхода пациента из клинической смерти любого генеза в дозе 5-7 мл/кг.
2. Постгипоксическая энцефалопатия.

Противопоказания. 1. Запредельная кома (III ст.);

2. Крайне неблагоприятное течение постреанимационной болезни с клиническими признаками гибели головного мозга;
3. IV-V стадии течения постреанимационной болезни.

Осложнения. Те же, что и в предыдущем разделе.

Резюме. 1. Применение с целью предотвращения и лечения ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга в постреанимационном периоде у больных, перенесших коматозное состояние, позволяет: а) сократить на 1,5-2 часа продолжительность коматозного периода; б) уменьшить частоту и степень выраженности психоневрологических осложнений; в) снизить на 6,9% летальность; г) обеспечить более полное восстановление интеллектуальных способностей, профессиональной и социальной активности больных.

Хирургические заболевания брюшной полости.

Опыт применения Перфторана при операциях на органах брюшной полости позволил сформулировать основные принципы его применения. Использование Перфторана в программах

инфузионно-трансфузионной терапии дает возможность в 2 раза сократить расход донорской крови.

Использование в хирургии печени. Применение Перфторана в дозе 400-1200 мл больным с обширными резекциями печени и высоким операционно-анестезиологическим риском позволили:

1. в 2-2,5 раза уменьшить объем переливаемой во время операции донорской крови; 2. предотвратить ишемические повреждения печени при длительной окклюзии (25-40 минут) печеночно-двенадцати-перстной связи.

Острый инфаркт.

Острый инфаркт миокарда в первые 6-12 часов болевого приступа. Перфторан вводили внутривенно в дозе 3-5 мл/кг под контролем артериального давления. Первоначальная скорость инфузии 4-6 капель в минуту. При хорошей переносимости скорость может быть увеличена до 35-40 капель в минуту.

Противопоказания. 1. ЦВД выше 180 мм вод.ст. или явления застойной сердечной недостаточности; 2. Сопутствующая патология (онкологические и эндокринные заболевания, заболевания крови); 3. Повышенная чувствительность к препарату.

Осложнения. Те же, что и в предыдущем разделе.

Резюме. Использование Перфторана в комплексе интенсивной терапии ОИМ позволяет более чем в 2 раза увеличить объем массы сохраненного миокарда, обеспечить лучшее качество жизни в постинфарктном периоде (ретроспективное исследование через 1 год); уменьшить число повторных инфарктов, снизить на 21,2% частоту развития недостаточности кровообращения.

Основные принципы, которые следует соблюдать при инфузии перфторуглеродных кровезаменителей [10]:

- 1.Наибольший лечебный эффект от инфузии следует ожидать у больных с тяжелой или крайне тяжелой степенью кровопотери (чем больше кровопотеря, тем больший лечебный эффект);
- 2.Введение Перфторана осуществлять после выявления источника кровопотери и остановки кровотечения;
- 3.Перед и во время инфузии Перфторана необходима интенсивная подача кислорода в легкие, для чего наркоз осуществлять исключительно путем искусственной вентиляции легких;
- 4.Знать, что насыщение кислородом крови и устранение гипоксии возможно при инфузии от 400 до 1000 мл Перфторана со скоростью от 100 до 120 кап/мин в условиях содержания кислорода в подаваемой газовой смеси от 20% до 40%;
- 5.Окончание инфузии Перфторана следует осуществлять до завершения оперативного вмешательства, а повторные введения - не ранее, чем через сутки после операции;
- 6.Знать, что в процессе и после завершения операции больные с тяжелой степенью кровопотери нуждаются в трансфузиях эритроцитарной массы или цельной крови.

4.1. Результаты клинического применения перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан.

Применение Перфторана у больных с поражением сосудов нижних конечностей. Исследования проводилась в Институте хирургии им. А.В.Вишневского, проф. А.Н.Кайдашом, старшим научным сотрудником О.А.Крастиным, клиническим ординатором

В.Н.Рублевым.

У 20 больных препарат вводили в дозе 5-8 мл/кг. Все больные (кроме одного) отмечали потепление в пораженных конечностях. Изучение КЩС крови выявило в группе с Перфтораном достоверное увеличение pO_2 капиллярной крови на 20,3%, pCO_2 pH и BE не изменялись. В контрольной группе с реополиглюкином увеличение pO_2 не отмечалось. После введения Перфторана отчетливо снижался уровень молочной кислоты (МК) в крови (с $13,71 \pm 0,94$ до $7,28 \pm 1,06$ мг%), что свидетельствует об усилении процессов аэробного окисления за счет усиления доставки O_2 ишемизированным тканям. В контроле снижение уровня МК было слабо выражено (с $15,37 \pm 1,62$ до $13,25 \pm 1,92$ мг%). В группе с Перфтораном мышечный кровоток увеличился в покое на 43,6%, после нагрузки на 136,7%. В контроле после введения реополиглюкина мышечный кровоток увеличился на 25,8%, после нагрузки - на 57,8%. Инфузия Перфторана приводила к увеличению кровотока почти в 2 раза по сравнению с контролем. По данным реовазографии в группе с Перфтораном у больных повышался реографический индекс (РИ) на голеньях – 30,7%, на стопах – 15,2%. В контрольной группе повышение РИ происходило в меньшей степени: на голеньях - на 25,9%, на стопах - на 3,8%. Примечателен тот факт, что если после введения реополиглюкина у больных с IV степенью ишемии не отмечалось никакого улучшения кровотока, то после введения Перфторана регистрировался отчетливый прирост кровотока ишемизированного участка как до, так и после нагрузки. В контрольной группе увеличение микроциркуляции происходит в меньшей степени как в

покое (на 24,1%), так и после нагрузки (на 43,3%). В группе с Перфтораном увеличение микроциркуляции выражено в большей степени как в покое (на 61,2%), так и после нагрузки (на 50,7%).

Таким образом, отмечают авторы, Перфторан при однократной инфузии в дозе 5-8 мл/кг достоверно улучшает оксигенацию ишемизированных участков и может быть использован для лечения больных с тяжелыми формами ишемии нижних конечностей.

Применение Перфторана при нарушении микроциркуляции, тканевого газообмена и метаболизма.

Исследования проводились в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко [13].

Пострадавшим и раненым, у которых нарушения микроциркуляции, тканевого обмена и метаболизма были обусловлены сепсисом, перитонитом, анаэробной инфекцией, токсическим гепатитом, травмой головного мозга, жировой эмболией, заболеваниями сосудов, злокачественной опухолью, Перфторан вводили в дозе 6-8 мл/кг веса, иногда многократно, в комплексе с другими лечебными средствами на фоне ингаляции 40-60%-го кислорода. При этом кратковременно повышались: на 15-30% центральное венозное давление с последующим снижением за счет увеличения эффективности площади сосудов и объема сосудистого русла, на 12-20% ударный объем сердца, на 16-22% минутный объем сердца, осмолярность крови на 6-10%, объем циркулирующей крови на 12-18% за счет плазменного объема; уменьшились: гемоглобин, гематокрит и тромбоциты в

результате гемодилюции, существенно не изменялась система гемостаза, однако наступало стойкое выраженное снижение креатинина, азота мочевины - как признак улучшения микроциркуляции в почках, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз - как признак уменьшения тканевой гипоксии. Суммарная кислородная емкость крови после введения указанной дозы Перфторана возрастала незначительно (на 1,0 - 1,5 об.%). Однако напряжение кислорода в тканях увеличивалось на 20-40%.

Выраженное улучшение тканевого газообмена может быть обусловлено, как считают исследователи, активацией дезинтоксикационной функции печени - инфузия 400 мл Перфторана в два раза увеличивала скорость гидроксирования антипирина, который вводили в качестве тестового препарата. Косвенными признаками активации функции печени являются наблюдения о меньшей восприимчивости пациентов, получавших Перфторан к наркотическим средствам и транквилизаторам, возможно, в связи с тем, что Перфторан кратковременно индуцирует в печени синтез цитохрома P-450.

Введение Перфторана по 400 мл 2-3 раза в день через 1-2 дня приводило к уменьшению признаков гепатита разной этиологии: уменьшалась желтуха, снижались билирубин, трансаминазы, повышался общий белок, холестерин, улучшалась функция системы гемостаза.

Инфузии Перфторана по 400-600 мл через 1-2 дня 6-8 раз при окклюзирующих поражениях артерий нижних конечностей, травматическом отеке приводили к уменьшению болевого синдрома в покое и при движениях, нормализации цвета кожных

покровов, уменьшению отека, повышению кожной температуры на $2,3 \pm 0,35^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$), снижению уровня молочной кислоты в венозной крови, оттекающей от пораженной конечности на $51,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), повышению реографического индекса на голенях на 22-32%, эпителизации трофических язв. Этот эффект может быть связан с улучшением процессов диффузии физически растворенного в перфторуглероде кислорода. Также эффективной доставкой кислорода, удаления углекислого газа из зон с нарушенной микроциркуляцией, чему способствовал субмикронный размер частиц перфторуглеродных переносчиков кислорода.

У пострадавших с черепно-мозговой травмой, нарушением мозгового кровообращения, энцефалопатией разного генеза введение Перфторана уменьшило (по данным клиники, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии) признаки отека головного мозга и энцефалопатии; 1-3 - разовое введение Перфторана по 400 мл при наложении экстра-интракраниального анастомоза способствовало не осложненному течению послеоперационного периода - тромбирования и анастомозов не выявлено.

Большинство больных, находящихся в сознании, после инфузии Перфторана отмечали чувство «свежести и легкости» в голове, вероятно, за счет улучшения реологии крови, выведения углекислого газа и улучшения оксигенации головного мозга. На электроэнцефалограмме при этом выявлено выраженное усиление компонентов быстрой электрической активности, особенно в передних отделах полушарий мозга. Авторы допускают, что

активированное состояние коры головного мозга и других его структур воспринимается больным субъективно, как чувство «свежести и легкости» в голове.

Отмечено другое немаловажное свойство, при котором Перфторан предупреждает развитие жировой эмболии, устраняет ее клинические признаки. Эта особенность Перфторана, выявленная в процессе клинической апробации, подтверждена экспериментально. Наблюдаемый эффект, вероятно, обусловлен тем, что Перфторан является жидким сорбентом с развитой активной поверхностью, площадь которой составляет 600 м² в каждых 100 мл эмульсии (*от автора, по нашим расчетам 100 мл эмульсии имеют площадь 1200 кв. м, площадь зависит от размера частиц*). Каждый миллилитр Перфторана связывает 10 мг липидов; 400-3000 мл Перфторана могут разрушить путем сорбции 4-30 г липидов - основы жировых эмболов. Сниженная в 2 раза по сравнению с кровью вязкость, гиперосмолярность Перфторана, наличие в его составе поверхностно-активного вещества проксанола способствует уменьшению отека, диуретическому эффекту, доставке кислорода тканям, удалению углекислого газа.

Вызывая повышение секреторной активности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, Перфторан улучшал дренаж легких. После его введения больным с респираторным дистресс-синдромом, пневмонией, застойными явлениями в легких лучше откашливалась мокрота, быстрее по сравнению с контрольной группой уменьшались рентгенологические признаки уплотнения легких, интерстициального и альвеолярного отека легких, восстанавливалось спонтанное дыхание, улучшались

показатели внешнего дыхания, уменьшались признаки гипоксии.

Двух-трехкратное введение по 400 мл Перфторана внутривенно больным с резистентными к традиционной терапии язвами желудка или двенадцатиперстной кишки способствовало быстрому их рубцеванию. При исследовании у этих больных электрогастрограммы, фоноэнтерограммы, моторной активности кишечника отмечены признаки, указывающие на усиление перистальтики, возможно, за счет улучшения кровообращения и оксигенации желудочно-кишечного тракта.

После введения Перфторана больным с гнойно-септическими заболеваниями при хорошо дренированном очаге инфекции отмечена нормализация температуры тела в течение суток. При хроническом гнойном процессе (остеомиелит, хронический пиелонефрит), а также при недостаточном дренировании источника инфекции (перитонит, обширные гнойные раны мягких тканей) после инфузии Перфторана наблюдали повышение температуры тела на $0,6 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ через 1-3 часа. Как правило, этим больным перед инфузией Перфторана проводили гемосорбцию. Повышение температуры тела в этих случаях может быть следствием «вымывания токсинов» из гнойных очагов в результате улучшения реологических свойств крови.

На фоне инфузий Перфторана онкологическим больным отмечена лучшая переносимость и большая эффективность химио- и лучевой терапии (инфузия 400-600 мл Перфторана, а затем введение химиопрепарата при проведении сеанса лучевой терапии - 6-8 раз), не было существенных изменений в периферической крови и в биохимических показателях по сравнению с контрольной

группой больных, по клиническим данным регистрировали более заметную регрессию опухолевого процесса. Авторы не исключают, что улучшение кровообращения и оксигенации опухоли делает ее более уязвимой при химиолучевой терапии, т.к. известно, что чем гипоксичнее опухоль, тем менее она чувствительна к химиолучевому лечению.

Таким образом, заключают авторы, у больных с нарушением микроциркуляции, тканевого газообмена и метаболизма различного генеза выявлен комплекс симптомов, указывающих на улучшение тканевого газообмена: уменьшение ацидоза, улучшение капиллярного пульса, увеличение регионарного кровотока, снижение общего периферического сопротивления, повышение температуры кожных покровов, диуреза, перистальтики кишечника, уменьшение признаков ишемии органов.

4.2. Результаты клинического испытания перфторуглеродного кровезаменителя ФТОРЭмульсия III.

Клинические исследования проводились в Центральном военном клиническом госпитале им. В.П.Мандрыка.

Согласно постановлению Фармакологического комитета (протокол № 4 от 27.05.1999 г.) были проведены клинические исследования препарата ФТОРЭмульсия III (прежнее название Перфторан-плюс) в госпитале. Исследования проводили: профессор Л.Б.Беляев и Ю.В.Карташов. Испытания проводились на 32 больных хирургического профиля. Средний возраст составлял 64,2 года.

В первой опытной группе, основная часть больных (24 человека), составляли пациенты с интраоперационной

кровопотерей при выполнении сложных оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Во вторую опытную группу вошли больные с желудочно-кишечными кровотечениями (6 человек), у которых ФТОРЭмульсия III применяли в комплексной гемостатической терапии.

Третью опытную группу составляли 2 больных, которым инфузию ФТОРЭмульсия III осуществляли при консервативном лечении отечной формы острого панкреатита с целью защиты органа от гипоксии, повышения эффективности лечения и профилактики развития деструктивных изменений в железе.

Полученные результаты сравнивали с показателями в контрольной группе (22 пациента), схожей с опытными группами по характеру заболевания. В контрольной группе больных, инфузионная терапия включала введение общеизвестных кровезаменителей (полиглюкин, реополиглюкин и солевые растворы). Инфузию препарата проводили в количестве 200-600 мл на одного больного, преследуя при этом следующие цели: увеличение ОЦК; улучшение микроциркуляции крови; повышение кислородной ёмкости крови; улучшение газотранспортной функции крови в условиях постгеморрагической анемии; устранение гипоксии органов у больных с тяжелой формой сопутствующих патологий.

Результаты клинического испытания препарата ФТОРЭмульсия III выявили его хорошую клиническую эффективность.

В большинстве случаев у больных, которым применялся препарат, имелась тяжелая сопутствующая патология. Летальных исходов не было. Инфузия препарата 24 больным проводилась во

время эндотрахеального наркоза в условиях содержания кислорода в подаваемой газовой смеси 20-40 %. Из общего количества больных (32 пациента), только в одном случае выявлена незначительная побочная реакция на препарат (озноб, тахикардия, гипертензия и гиперемия), после прекращения инфузии, состояние больного с острым кишечным кровотечением нормализовалось.

В таблице 4.2.1. приведено количество операций и величина интраоперационной кровопотери, при применении препарата ФТОРЭмульсия III, которые распределялись следующим образом. При оценке действия препарата ФТОРЭмульсия III, как средства с газотранспортными свойствами, оценивались именно такие показатели, как: Hb, pO₂, sO₂, измеренные до и после операции.

Как показали исследования, инфузия ФТОРЭмульсия III во время хирургического вмешательства, даже в небольших дозах 200-600 мл вызывали у пациентов положительные изменения в гемостазе и кислотно-щелочном состоянии крови.

Таблица 4.2.1. Количество операций и величина интраоперационной кровопотери

Операции	Всего	Крово- потеря до 0,5 л	Крово- потеря 0,5 -1 л	Крово- потеря более 1 л
Гастрэктомия	3	-	1	2
Резекция желудка	6	2	3	1
Гемиколэктомия	4	-	2	2

Иссечение аденомы Фатерного соска	2	-	2	-
Вскрытие парапанкреатическ ой флегмоны	1	-	1	-
Резекция кишки	5	2	3	-
Реконструктивные операции на желчных путях	3	2	1	-
Всего	24	6	13	5

Во всех без исключения случаях после инфузии ФТОРЭмульсии III даже на фоне снижения гемоглобина отмечено увеличение напряжения кислорода свыше 40 % и повышения sO_2 . (таблица 4.2.2.). Что отчетливо подтверждает газотранспортные свойства испытываемого препарата. Отдача кислорода в перфторуглеродной эмульсии ФТОРЭмульсия III происходит более интенсивно и полностью, чем у крови, так как в перфторуглеродах кислород связан физически и отдача его тканям происходит по градиенту концентрации, в отличие от крови, где кислород связан химически и отщепление носит совершенно другой, более затруднительный характер.

Таблица 4.2.2. Некоторые показатели газопереноса крови при введении препарата ФТОРЭмульсия III

Показатели	До операции	После операции
Hb (г/л)	142	126
pO ₂ (мм рт.ст.)	74,8	131,6
sO ₂ (%)	90,6	95,2

В контрольной группе (таблица 4.2.3.), где применялись традиционные кровезаменители, газотранспортные и гемодинамические показатели были значительно хуже, чем в опытной группе. Это обусловлено тем, что традиционно применяемые препараты и солевые растворы, являются малоэффективными газоносителями. Так, если 10 об.% перфторуглеродная эмульсия ФТОРэмульсия III при pO₂ - 760 мм рт.ст. растворяет около 7 об.% кислорода, то традиционные препараты, при тех же условиях, растворяют кислорода на уровне воды, около 2,3 об.%, что почти 3 раза ниже. При этом необходимо учитывать, что ФТОРэмульсия III значительно улучшает реологические свойства крови и её вязкость, что соответственно ведет к повышению динамической кислородной емкости крови. Другим фактором, в обеспечении организма кислородом, является, субмикронный размер частиц ФТОРэмульсии III.

Таблица 4.2.3. Некоторые показатели газопереноса крови при введении традиционных плазмозаменителей

Показатели	До операции	П о с л е операции
Hb (г/л)	138	119

pO ₂ (мм рт.ст.)	73,6	69,2
sO ₂ (%)	90,1	85,1

Частицы, размер которых почти в 100 раз меньше эритроцита, могут проникать туда, куда не может проникнуть эритроцит, что обеспечивает хорошую оксигенацию любых участков организма, в том числе и с обедненной сосудистой системой и плохим кровоснабжением.

Кроме этого суммарная диффузия для обмена газов в ФТОРЭмульсия III значительно выше, чем у эритроцитов, за счет большей поверхности для газообмена у эмульсии. Известно, что вся поверхность для газообмена у эритроцитов крови составляет около 3500 кв. м, а поверхность для газообмена всего лишь одного флакона (400 мл) эмульсии ФТОРЭмульсия III составляет 4800 кв. м., что значительно больше поверхности эритроцитов. Это очень существенный фактор.

Поэтому, доставка необходимого количества кислорода тканям при введении препарата ФТОРЭмульсия III удовлетворяет метаболические потребности организма, о чем свидетельствовали такие показатели, как: отсутствие тахикардии, стабильный pH и положительная гемодинамика.

Таким образом, на фоне снижения кислородной емкости крови в результате кровопотери, благодаря кислородтранспортным функциям препарата ФТОРЭмульсия III у всех пациентов 1-ой опытной группы происходило существенное улучшение кислородного режима, что свидетельствует о наличии

газотранспортных свойствах у перфторуглеродного кровезаменителя ФТОРЭмульсия III.

Использование препарата ФТОРЭмульсия III в комплексном консервативном лечении больных во 2-ой опытной группе, с желудочно-кишечном консервативном лечении позволило добиться: стабилизации систолического артериального давления и центрального венозного давления у 4 больных с эрозиями и острыми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнёнными кровотечением и у 1 больного с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. У этих больных характер изменений избранных показателей газотранспорта имел такую же положительную тенденцию, однако, эти изменения оказались менее выраженными, возможно потому, что больным с этой патологией во время инфузии ФТОРЭмульсия III не производилась подача кислорода в лёгкие, так как ИВЛ не использовалась.

Клинические испытания модифицированного препарата ФТОРЭмульсия III выявили следующие положительные свойства: низкая вязкость препарата (в 2 раза по сравнению с кровью); большая сорбционная поверхность эмульсии, работающая как жидкий сорбент; гиперосмолярность раствора; присутствие в составе поверхностно-активного вещества; субмикронные частицы эмульсии-газоносители, проникающие в любые гипоксические участки ткани, все это, как показали испытания в 3-ей опытной группе больных, способствовало уменьшению отека ткани, улучшению микроциркуляции и устранению гипоксии органов у больных с тяжелой формой сопутствующих патологий. В отличие, например, от реополиглюкина, который повышает вязкость плазмы

и сыворотки крови и может вызвать коагулопатию при больших дозах.

Кроме этого ФТОРэмульсия III увеличивает объем циркулирующей крови и повышает её кислородную емкость, при этом, как показали испытания, улучшается метаболизм на уровне тканей, улучшается периферическая циркуляция и центральная гемодинамика, снижается расход донорской крови.

То, что касается донорской крови, необходимо выделить следующие преимущества перфторуглеродного препарата ФТОРэмульсия III перед кровью, тем более что расход донорской крови, как показали испытания, при использовании ФТОРэмульсия III уменьшался почти в два раза: отсутствует необходимость определения групповой совместимости и резус-фактора; исключается возможность переноса инфекционных и вирусных заболеваний; возможность длительного хранения; возможна организация массового производства, что очень важно в настоящее время, когда служба донорства в упадке.

В связи с этим, необходимо отметить, что препарат ФТОРэмульсия III, может быть успешно использован в военно-полевой хирургии при локальных военных конфликтах.

Таким образом, проведенные клинические испытания препарата с газотранспортной функцией ФТОРэмульсия III выявили его убедительную клиническую эффективность.

При этом необходимо отметить высокие газотранспортные свойства нового препарата, даже при низкой дозе применения препарата и на фоне сниженного гемоглобине. Это обеспечивает, даже во время кровопотери, адекватный метаболическим

потребностям организма перенос кислорода в физически растворенном виде, существенно дополняя транспорт кислорода эритроцитами крови, что очень важно в условиях, когда запасы донорской крови ограничены.

Ближайший послеоперационный период у больных, получивших ФТОРэмульсия III, протекал без осложнений, что, по-видимому, связано с устранением гипоксии и благоприятным газотранспортным действием препарата на процессы оксигенации тканей.

В заключении, необходимо отметить о низком количестве (всего 3%) побочных реакций у больных на этот сложный модифицированный перфторуглеродный препарат. Из литературных данных известно, реактогенность перфторуглеродных эмульсий первого поколения, во многом является негативным фактором, затрудняющим широкое клиническое применение перфторуглеродных составов. Однако, ФТОРэмульсия III новый перфторуглеродный препарат, как показали испытания, лишен этих недостатков и является безопасным, с точки зрения возникновения каких-либо аллергических и тем более, анафилактоидных реакций. Внутривенное введение препарата ФТОРэмульсия III без какой-либо фармакологической защиты больного от побочных реакций, способствует уверенному использованию перспективного препарата, по-видимому, второго поколения, в различных по своему уровню и оснащению клиниках и медицинских учреждениях.

Клинические исследования в МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н.Федорова.

Согласно постановлению Фармакологического комитета Министерства здравоохранения РФ (выписка из протокола №4 от 27.05 99 г.) на проведение клинических испытаний в условиях ГУ МНТК «Микрохирургия глаза», были проведены клинические исследования препарата ФТОРэмульсия III (прежнее название Перфторан-плюс) на взрослых пациентах. Исследования проводились на 30 больных в возрасте от 17 до 45 лет.

Клинические испытания препарата ФТОРэмульсия III проводились в ГУ МНТК «МГ» старшим научным сотрудником отдела витреоретинальной хирургии доктором медицинских наук О.М.Моисеенко и заведующим отделом анестезиологии и реаниматологии, кандидатом медицинских наук В.А.Средняковым.

В ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» разработана методика применения перфторуглеродного препарата Перфторан и ФТОРэмульсия III у пациентов с офтальмопатологией в условиях нормоволемии. Показания: гемофтальм; гифема; субретинальное и ретинальное кровоизлияние; оперированная отслойка сетчатки с низкими зрительными функциями; частичная атрофия зрительного нерва; макулодистрофия; увеиты различной этиологии; травмы глаза; диабетическая ретинопатия; болезнь трансплантата роговицы.

Все пациенты были с тяжелым заболеванием глазного яблока и распределялись следующим образом:

1. посттравматический увеит – 6 пациентов;
2. кровоизлияния в раз. отделы глазного яблока - 7 пациентов;

3. дистрофические заболевания сетчатки на фоне миопии высокой степени – 12 пациентов;
4. диабетическая ретинопатия на фоне инсулино-зависимого диабета – 2 пациента;
5. частичная атрофия зрительного нерва – 3 пациента.

Испытания выявили высокую клиническую эффективность препарата ФТОРэмульсия III. У пациентов с посттравматическими увеитами наступало клиническое успокоение глаза в более короткие сроки, чем при традиционной терапии. Острота зрения у 2-х больных, которым в других клиниках рекомендовали удалить глазное яблоко из-за тяжелейшего воспалительного процесса, повысилась с rg. certae до 0,4. У этих больных удалось купировать воспаление, добиться клинического успокоения травмированного глаза и тем спасти его.

У пациентов с кровоизлияниями в переднюю камеру глаза (гифема), в стекловидное тело (гемофтальм), под сетчатку (субретинальное кровоизлияние) сроки резорбции крови были более быстрыми, чем при традиционной терапии. При гемофтальме рассасывание крови не оставляло грубой деструкции стекловидного тела, чем в немалой степени уменьшается риск возникновения такого тяжелого заболевания как отслойка сетчатки. Кроме того, продукты распада крови при кровоизлияниях оказывают токсическое действие на сетчатку глаза, нарушая тем самым ее функцию. Быстрое рассасывание геморрагий создает условия для активного восстановления функциональной способности сетчатки, о чем свидетельствуют данные ЭРГ. Острота зрения повысилась (от движения руки у лица до 0,3). Невысокое

зрение даже при полном рассасывании кровоизлияний объясняется наличием тяжелой сочетанной патологии глаз.

У пациентов с дистрофическими заболеваниями сетчатки, с диагностированными абсолютными центральными скотоматами отмечено повышение остроты зрения с 0,01 до 0,1-0,5, уменьшение скотом по площади.

Лечение диабетической ретинопатии (инсулинозависимый диабет в течение 14-15 лет) с помощью ФТОРЭмульсия III также было эффективным. У 2-х пациентов удалось остановить снижение зрения и добиться стабилизации зрительных функций. У одной же пациентки (35 лет) зрение повысилось с 0,5 до 0,6 после I этапа лечения и до 0,7 после II этапа лечения на единственном глазу.

Лечебная эффективность препарата ФТОРЭмульсия III по сравнению с препаратом Перфторан несколько лучше и связана, по-видимому, с улучшенными медико-биологическими и физико-химическими свойствами препарата Перфторан-плюс.

Таким образом, препарат ФТОРЭмульсия III является высокоэффективным средством в лечении тяжелейших поражений глаза, а в некоторых случаях у инкурабельных больных.

Оценка реактогенности препарата. На начальном этапе испытаний (5 пациентов) лечение ФТОРЭмульсия III проводилось по методике, разработанной для предыдущего препарата Перфторан. Однако переносимость препарата ФТОРЭмульсия III была настолько хорошей, что было решено в дальнейшем отказаться от премедикации, при этом соблюдалась только этапность трансфузии.

Побочных реакций при введении препарата ФТОРЭмульсия III

было отмечено минимально, всего лишь у 2-х пациентов из 30, т.е. 6,6%, при этом лишь проявились незначительные реакции I степени (затруднение дыхания). Проявления реакций были слабо выраженными и исчезали через 4-5 минут после введения десенсибилизирующих препаратов. Поздних реакций не отмечалось ни у одного из пациентов.

Обращает на себя внимание тот факт, что незначительные реакции возникали по одной из каждой серии препарата. Это свидетельствует об однородности по физико-химическим свойствам серий препарата ФТОРЭмульсия III. Считаю этот критерий очень важным, так как реактогенность в различных сериях предыдущего препарата Перфторан колебалась в широких диапазонах от 10% до 50%.

Таким образом, модифицированный препарат ФТОРЭмульсия III является низко реактогенным фармакологическим средством, при этом количество побочных реакций не превышает 6,6 %.

Заключение: Клинические испытания препарата ФТОРЭмульсия III выявили его высокую клиническую эффективность. При этом отмечено некоторое преимущество ФТОРЭмульсия III в лечебном действии, по сравнению с предыдущим препаратом Перфторан. Однако, главным преимущественным фактором в сравнительном анализе двух перфторуглеродных препаратов, является – низкая степень побочных реакций - до 6,6% у препарата ФТОРЭмульсия III, по сравнению с препаратом Перфторан, где количество побочных реакций достигало 26,3-30,6%. Низкая реактогенность (в 4-5 раз) технологически модифицированного препарата ФТОРЭмульсия III и его высокая клиническая эффективность, делает его применение

достаточно безопасным, без риска получения тяжелых побочных реакций. Это позволяет использовать препарат даже в амбулаторных условиях и таким образом, сокращает койка-день, что может принести не только хороший клинический, но и экономический эффект.

Внутривенное введение ФТОРэмульсия III без предварительной фармакологической подготовки пациентов (без премедикации), почти полностью исключает воздействие десенсибилизирующих и седативных средств на пациентов, что способствует уверенному использованию препарата в различных по своему уровню медицинских учреждениях, и делает его более доступным для широкого клинического применения.

Выводы: ФТОРэмульсия III является высокоэффективным препаратом в лечении тяжелой патологии глазного яблока.

ФТОРэмульсия III – это безопасный препарат, имеющий низкую степень побочных реакций (6,6%).

ФТОРэмульсия III может быть рекомендован к серийному производству и широкому применению в клинической практике, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

5. Механизм возможных побочных реакций на введение перфторуглеродных кровезаменителей.

При всех положительных свойствах перфторуглеродных кровезаменителей I и II поколения, как проксанольных, так и фосфолипидных, нельзя не отметить их побочные реакции, связанные как с активацией системы комплемента плазмы крови, так и с активацией макрофагальной активности на введение частиц эмульсии. Негативные реакции как, показали исследования, в

основном связаны с крупнодисперсными частицами эмульсии, как на проксаноле, так и на фосфолипидах и с токсичностью эмульгатора – плуроника F-68. Эти реакции аналогичны гриппозным симптомам - боль в крестце, покраснение лица, повышение температуры, озноб, иногда анафилактикоидные проявления. Подобные эффекты проявляются у липидных эмульсий для парентерального питания (без перфторуглеродов). Они типичны для всех препаратов, содержащих частицы, с сорбционной поверхностью. Однако, как показали исследования, количество побочных реакций и их степень у перфторуглеродных препаратов различны.

Так, реактогенность кровезамещающей эмульсии ФТОРэмульсия III составляет ~ 6,6%, Перфторан ~ 15-20%, японской эмульсии Флюозол-ДА 20%, по-видимому, ещё выше ~ 30%, американской кровезамещающей эмульсии Оксигент также имеет побочные действия, сравнимые по количеству с Флюозолом-ДА 20%.

Наши исследования по комплементактивирующему действию американского препарата не выявили активацию системы комплемента эмульсией Оксигент (AF0104), что подчеркивает правильность выдвинутого предположения, о том, что побочные реакции фосфолипидно-фторуглеродных эмульсий (отечественные кровезаменители) связаны с другой системой - ретикуло-эндотелиальной, с активацией макрофагальной активности. Так, уровень активации системы комплемента эмульсии Оксигент (AF0104), определяемый по величине нейтропенического индекса, не превышал контрольных значений. Необходимо отметить, что

отечественный эмульгатор проксанол-268, аналог которого плюроник F-68, активировал систему комплемента у зарубежных исследователей, в наших экспериментах, не вызывал аналогичной реакции. Это, по-видимому, связано с физико-химической структурой иностранного эмульгатора, и как показали наши ранние эксперименты, с его токсичностью. Так, молекулярная масса плюроника F-68 составляла 8300Д, гидрофобный блок ПОПР – 21%, при этом токсичность на мышах ЛД₅₀ была высокой и составляла 9,4 г/кг. Напротив, проксанол 268, который использовался в наших эмульсиях, был менее токсичен. С молекулярной массой 7200Д и гидрофобным блоком ПОПР –19%, токсичность на мышах ЛД₅₀ была в 2 раза ниже зарубежного аналога, и составляла 20 г/кг. Именно активация плюронином F-68 системы комплемента, заставило многих исследователей поменять синтетический эмульгатор животным - фосфолипидным. Однако, как показали клинические исследования, это не решило проблему. Фосфолипиды не активизируют систему комплемент плазмы крови, но фосфолипидно-фторуглеродные эмульсии, тем не менее, имеют реактогенность. И эта реактогенность, как уже отмечалось, связана с другой системой – ретикуло-эндотелиальной, с фагоцитозом.

В создание новых эмульсий серий ФТОРАНЫ все эти факторы тщательно учитывались. Поэтому не происходило замены проксанола на фосфолипиды, учитывая, что и у фосфолипидно-фторуглеродных эмульсиях проявляются негативные свойства.

Задача состояла в том, что, после определения системы, отвечающей за появления побочных реакций на проксанольно-фторуглеродных эмульсиях, а это система комплемента плазмы

крови, необходимо было устранить или минимизировать причины запуска системы комплемента. Оказалось, что фактором запускающим комплементактивирующее действие эмульсии является дисперсный состав частиц эмульсии, т.е. от возрастания как общего, так и среднего диаметра частиц, а также числа крупнодисперсных частиц в эмульсии возрастает реактогенность препарата.

Исследования показали, что на поверхности эмульсии сорбируются от 20 до 35% иммуноглобулинов G, причём дисперсность частиц эмульсии играет важную роль в этом процессе. Так, крупнодисперсная эмульсия со средним размером частиц 0,5 мкм сорбирует до 35% IgG, в то время как мелкодисперсная эмульсия с диаметром 0,05 мкм сорбирует около 20% IgG. Именно сорбция IgG, как наиболее «реактогенного» иммуноглобулина, вызывает повышенную активацию системы комплемента. Так, по-видимому, сорбция большого количества IgG на поверхности частиц крупнодисперсной эмульсии, по сравнению с мелкодисперсной, может быть связана с менее стабильным поверхностно-активным слоем на частицах крупнодисперсной эмульсии. Поскольку сорбция IgG происходит, по-видимому, на гидрофобной поверхности перфторуглеродной капли, молекула IgG будет способна сдвигать молекулу проксанола в менее прочном и «рыхлом» поверхностно-активном слое крупнодисперсной эмульсии. Поверхностно-активный слой мелкодисперсной эмульсии более плотный и однородный, гидрофобная поверхность собственно перфторуглеродов полностью закрыта монослоем проксанола.

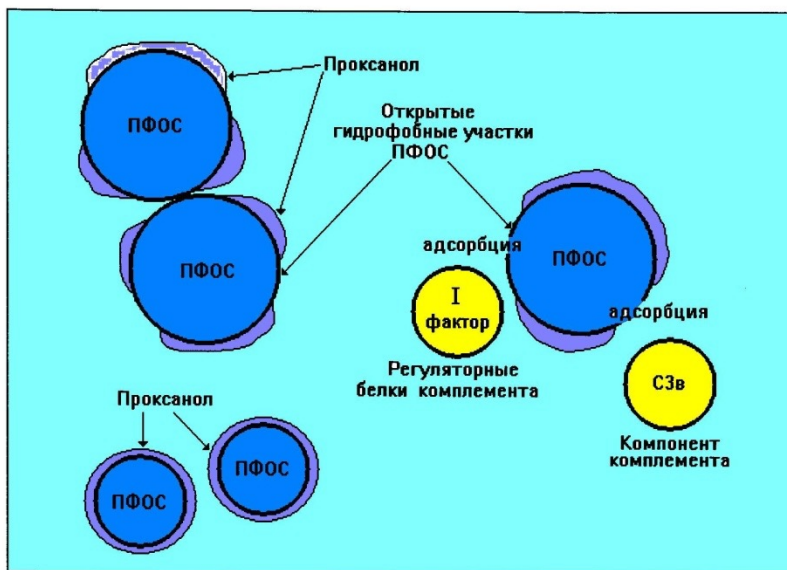


Рис.5.1. Схема взаимодействия регуляторных белков комплемента с частицами ПФОС кровезамещающей перфторуглеродной эмульсии.

Поэтому, сорбционная активность мелкодисперсной перфторуглеродной эмульсии менее выражена.

Для снижения реактогенности, предполагалось создать прочный, стабильный поверхностно-активный слой (поверхностно-механический барьер) на поверхности частиц эмульсии. Стабильный поверхностно-активный слой на частицах можно получить при определённых режимах гомогенизации, когда создаются в основной своей массе (около 99%) частицы

субмикронного размера. При этом крупнодисперсные частицы с «рыхлым» менее прочным поверхностно-активным слоем в дальнейшем ликвидируются с помощью динамической ультрафильтрации. Тем самым, значительно уменьшается наиболее «привлекательная» сорбционная поверхность для «реактогенных белков» различной молекулярной массы, преимущественно отвечающих за комплемент. Как показали наши дальнейшие исследования, это привело к положительным результатам. Реактогенность эмульсий – кровезамещающего препарата второго поколения - ФТОРэмульсия III - с прочным поверхностно-активным слоем при клинических испытаниях не превышала 7%.

Именно наноэмульсии в процессе эффективной гомогенизации приобретают агрегатную устойчивость дисперсной фазы, за счёт плотной проксанольной оболочки на поверхности масляной капли ПФОС, которая (оболочка) состоит из переплетённых между собой гидрофильных цепей – структурно-механического барьера - проксанола, обладающего определенными структурно-реологическими свойствами. Применение современной технологии, обеспечивающей получение монодисперсных субмикронных наночастиц с узким распределением дисперсности, плотного и однородного поверхностно-активного слоя, факторы во многом определяющие свойства эмульсий, также активная очистка эмульгаторов и перфторуглеродов, стерилизация эмульсии динамической ультрафильтрацией, всё это позволяют улучшить функциональную активность и значительно снизить реактогенность перфторуглеродных эмульсий.

Большой экспериментальный и клинический опыт создания и применения перфторуглеродных кровезамещающих эмульсий позволяет вывести определённые свойства ареактогенной и безопасной наноэмульсии второго поколения клинического назначения, в которой должны быть следующие параметры

- концентрация ПФОС в лекарственной форме не должна превышать 20% (10 об.%);
- эмульгатор - проксанол-268 с молекулярным весом от 7-10 тыс. D, с гидрофобным блоком (ПОПР) не более 20%;
- поверхностно-структурная оболочка из проксанола (структурно-механический барьер) на частице ПФОС - плотная и однородная не менее 3 - 5 нм;
- средний размер частиц в пределах 50 - 80 нм, в количестве не менее 85%;
- максимальный размер частиц не более 220 нм, в количестве не превышающем 0,1%;
- минимальный размер частиц не менее 30 нм;
- стерилизация динамической ультрафильтрацией.

Современные отечественные эмульсии на основе перфторорганических соединений типа «ФТОРАНЫ» укладываются в диапазон указанных свойств. Всё это должно уменьшить в клинической практике количество и степень побочных реакций, обуславливающих наибольший риск при введении перфторуглеродных газотранспортных кровезаменителей полифункционального спектра действия.

В заключении необходимо отметить, что использование перфторуглеродных препаратов в медико-биологической практике в качестве *перфторуглеродных кровезаменителей с газотранспортной функцией*, является не главным фактором. Сегодня, сознавая, что перфторуглеродные кровезамещающие эмульсии это универсальные наноносители, способные проникать и активно влиять на любые участки организма и отдельного органа, транспортировать на своей поверхности не только любой газ и органические соединения, но и механические частицы, маркеры, активные фармакологические элементы, действующие активные вещества и т.д., необходимо по-другому взглянуть на использование этой сложной многофункциональной системы, состоящие из дисперсной фазы - перфторуглеродных наночастиц и дисперсной среды – структурированных водных кластерных систем, для более эффективного и нетрадиционного их применения.

6.Тестовые задания.

1. Перфторорганические кровезамещающие препараты:

- A. Растворяют любые газы и их смеси.
- B. Растворяют только кислород и углекислый газ.
- C. Растворяют любые газы только в зависимости от величины их коэффициента растворения.
- D. Растворяют только инертный газ.
- E. Растворяют собственно газы и не растворяют смеси газов.

2. Перфторуглеродные кровезамещающие препараты это:

- A. Прямые перфторуглеродные эмульсии.
- B. Свободнодисперсные перфторуглеродные эмульсии.
- C. Гетерогенные перфторуглеродные эмульсии.
- D. Термодинамически неустойчивые перфторуглерод. эмульсии.
- E. Лиофобные коллоидные перфторуглеродные системы.

3. Растворение кислорода в плазме крови в сравнении с его растворением в субмикронных частицах эмульсии перфторуглеродов происходит:

- A. Примерно в 2 раза быстрее.
- B. Примерно в 10 раз быстрее.
- C. Примерно в 20 раз быстрее.
- D. С одинаковой скоростью.
- E. Примерно в 2 раза медленнее.

4. Композиция перфторуглеродов в перфторуглеродном кровезаменителе Перфторан:

- A. Перфтордекалин и перфтороктилбромид.
- B. Перфтордекалин и перфторметилциклогексилпиперидин.
- C. Перфтордекалин и перфтортрипропиламин.
- D. Перфтороктилбромид и перфторметилциклогексилпиперидин.
- E. Перфтортрибутиламин и перфторметилциклогексилпиперидин.

5. *Препарат Перфторан представляет собой кровезамещающую эмульсию на основе перфторуглеродов с концентрацией ПФОС:*

- A. 10%; B. 20%; C. 30%; D. 40%; E. 50%.

6. *Перфторан является эмульсионной бинарной смесью перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина в соотношении:*

- A. 1 / 2; B. 2 / 1; C. 1 / 1; D. 1 / 3. E. 1 / 5.

7. *Основная часть перфторуглеродов, после их введения в составе кровезамещающей эмульсии выводится из организма:*

- A. Перспирацией через легкие и кожу.
- B. Перспирацией только через легкие.
- C. С мочой. D. С кишечным секретом. E. С желчью.

8. *Перфторуглеродные кровезамещающие эмульсии имеют следующую устойчивость:*

- A. Седиментационную.

- B. Агрегативную.
- C. Коагуляционную.
- D. Термическую.

9. Отличия между отечественными кровезамещающими препаратами Перфторан и Фторэмульсия III:

- A. По концентрации перфторуглеродов.
- B. По концентрации проксанола.
- C. По концентрации фторид иона.
- D. По среднему размеру частиц эмульсии.
- E. По количеству побочных реакций.

10. Важнейшей особенностью кровезамещающих перфторуглеродных препаратов являются:

- A. Газотранспортные свойства.
- B. Композиция используемых перфторуглеродов.
- C. Концентрация перфторуглеродов.
- D. Агрегативная неустойчивость эмульсии.
- E. Субмикронный размер частиц эмульсии.

11. Перфторорганические соединения:

- A. Включаются в обмен углеводов.
- B. Включаются в обмен липидов.
- C. Включаются в обмен порфиринов.
- D. Включаются в обмен белка и аминокислот.
- E. Не включаются ни в один вид обмена.

12. Внутривенное введение перфторуглеродных кровезамещающих препаратов:

- A. Всегда начинают с проведением биологической пробы на реактогенность.

- В. Начинают с проведения пробы на реактогенность только при неблагоприятном трансфузиологическом анамнезе.
- С. Начинают с проведения пробы на реактогенность при наличии указаний в анамнезе на пищевую аллергию.
- Д. Начинают с проведения пробы на реактогенность в случаях предшествующих переливаний декстранов.
- Е. Не требует проведения пробы на реактогенность.

13. Улучшение газотранспорта крови после введения перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии связано:

- А. С чрезвычайно большой суммарной поверхностью газообмена частиц эмульсии перфторуглеродов.
- В. С высокой скоростью растворения кислорода и углекислого газа в частицах эмульсии перфторуглеродов.
- С. С соприкосновением частиц эмульсии перфторуглеродов, находящихся в крови сосудистого русла с эритроцитами.
- Д. С растворением перфторорганических соединений в мембранах эритроцитов.
- Е. Со стимуляцией перфторуглеродов внешнего дыхания.

14. Положительный эффект введения перфторуглеродной эмульсии при ишемии органов и тканей связан:

- А. С проникновением субмикронных частиц эмульсии перфторуглеродов в спазмированные, склерозированные, частично тромбированные капилляры.
- В. С увеличением и ускорением переноса кислорода в клетки органов и тканей.
- С. С увеличением и ускорением переноса углекислого газа из клеток тканей в кровь.
- Д. С сорбцией и удалением из крови и тканей токсических продуктов.

Е. С иммуномоделирующим эффектом.

15. Какие факторы влияют на динамику газообмена крови при введении перфторуглеродной эмульсии:

- A. Изменение скорости кровотока.
- B. Изменение вязкости крови.
- C. Изменение состояния сосудистого русла.
- D. Изменение скорости обогащения и отдачи кислорода.
- E. Изменение поверхности газообмена.

16. Внутривенное ведение перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии:

- A. Не влияет на диурез.
- B. Угнетает диурез.
- C. Усиливает диурез.
- D. Стимулирует диурез только глубоко ишемизированных почек.
- E. Угнетает диурез при тяжелых интоксикациях.

17. Мембраностабилизирующий эффект перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии проявляется:

- A. Активацией поступления кислорода в клетки.
- B. Торможением перекисного окисления липидов.
- C. Торможением транспорта ионов кальция в клетки.
- D. Улучшением энергопродуцирующих процессов в мембранах клеток.
- E. Снижением способности эритроцитов к обратимой деформации.

18. Инфузия перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии:

- A. Снижает вязкость крови.
- B. Повышает агрегативную стабильность крови.
- C. Снижает агрегативную стабильность крови.
- D. Улучшает реологические характеристики крови.
- E. Активирует микроциркуляцию крови.

19. Местное применение перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии целесообразно:

- А. При термических ожогах. В. При ранениях суставов.
- С. При фистулографии. D. При офтальмопатологии.
- Е. При лаваже трахеобронхиального дерева.

20. Механизм побочных действий перфторуглеродных кровезамещающих эмульсий связан:

- А. С индивидуально высокой чувствительностью к препарату.
- В. С нарушением режимов хранения и оттаивания препарата.
- С. С тяжелой интоксикацией больного.
- D. С низким уровнем оксигенации больного.
- Е. С активацией системы комплемента плазмы крови.

Правильные ответы на тестовые задания:

1-А; 2-А,В,С,D,E; 3-С; 4-В; 5-В; 6-В; 7-А; 8; 9-D,E; 10-А,E; 11-Е; 12-А; 13-А,В,С,D; 14-А,В,С,D; 15-А,В,С,D,E; 16-С; 17-В,С; 18-А,С,D,E; 19-А,В; 20-А,В,Е.

7. Ситуационные задачи.

Задача 1

Мужчина 51 год госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом: язвенная болезнь желудка, язва средней трети желудка по малой кривизне, профузное язвенное кровотечение. Больной экстренно взят в операционную для проведения резекции желудка.

Анализ крови: гемоглобин 88 г/л, эритроцитов $2,2 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 23%.

Вопросы

1. Что лежит в основе этиопатогенеза язвенной болезни?
2. Какие осложнения могут возникнуть при язвенной болезни желудка?

3. Каков оптимальный режим применения перфторана при хирургическом лечении профузного язвенного желудочного кровотечения у данного больного?

Задача 2

Мужчина 52 лет доставлен бригадой скорой помощи в реанимационное отделение больницы. Диагноз: ИБС, острый инфаркт миокарда с зубцом Q. Поступил в стационар через 3 часа после появления клиники острого инфаркта миокарда.

Вопросы

1. Каковы причины инфаркта миокарда?
2. Объясните механизмы развития биохимических и гематологических нарушений при инфаркте миокарда.
3. Каковы механизмы нарушений сократимости миокарда?
4. Целесообразно ли включение в комплекс терапевтических мероприятий инфузий перфторана?
5. Каковы дозы, режим переливания и противопоказания при применении перфторана?

Варианты ответов

Задача 1

1. В основе этиопатогенеза язвенной болезни желудка лежит нарушение соотношения между защитными и повреждающими факторами. Защитные механизмы включают в себя: 1) непрерывный слой примыкающего к эпителию геля слизи; 2) щелочной секрет, вырабатываемый эпителиальными клетками, содержащий бикарбонаты; 3) должный кровоток; 4) способность эпителиальных клеток к быстрому обновлению после повреждения любой природы; 5) простагландины, обеспечивающие клеточную защиту; 6) иммунную защиту. К агрессивным факторам относятся: соляная кислота, пепсин, нарушение эвакуации из желудка, дуоденогастральный рефлекс, свободные радикалы. На это

равновесие могут влиять несколько причин: наследственность (группа крови O, положительный резус фактор, наличие HLA-антигенов B5, B15, B35, нарушение выработки IgA, увеличение массы обкладочных клеток, повышенное освобождение гастрина в ответ на еду и др.), нейropsychические факторы (психоэмоциональные перегрузки), алиментарные факторы (нерегулярное, некачественное питание), вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), лекарственные средства (НПВП), инфекция (*Helicobacter pylori*). При развитии язвенной болезни желудка в основном снижаются защитные механизмы.

2. Осложнения язвенной болезни желудка разделяют на две группы: 1) возникающие внезапно и непосредственно угрожающие жизни больного (кровотечение, перфорация); 2) развивающиеся постепенно и имеющие хроническое течение (пенетрация, стенозирование привратника, малигнизация ткани в области язвы).

3. Перфторан следует применять на фоне интенсивной оксигенотерапии после остановки кровотечения. Применение перфторана усиливает неостановленное кровотечение и увеличивает объем кровопотери, что связано с повышением АД и активацией при инфузии перфторана микроциркуляции, со снижением вязкости крови и улучшением ее реологических характеристик. Перфторан ослабляет механизмы первичного и вторичного гемостаза (снижение адгезии и агрегации тромбоцитов, разведение крови, ослабление формирования тромбоцитарной пробки и активации плазменных прокоагулянтов и др.). Все это затрудняет формирование тромба в кровоточащем сосуде, способствует усилению кровотечения.

В данном конкретном случае операцию следует проводить в три этапа: I этап - лапаротомия, гастротомия, пережатие зажимом кровоточащего сосуда в дне язвы; II этап - прекращение хирургических манипуляций, компенсация кровопотери в том числе и переливанием перфторана, стабилизация гемодинамики; III этап - выполнение резекции желудка, коррекция возникших в организме изменений, окончательный гемостаз.

Задача 2

1. Резкое сужение просвета коронарных артерий в результате: а) формирования атеросклеротической бляшки, занимающей более 95-98% внутрисосудистого пространства; б) разрыва атеросклеротической бляшки; в) формирования тромботических масс на поверхности атеросклеротической бляшки; г) коронарораспазма; д) образование внутрисосудистых тромбов, значительные нарушения тромборезистентных свойств эндотелиальных клеток, попадание эмболов.

2. Повышение активности КФК (креатинфосфокиназы), концентрации миоглобина и тропонина в кровотоке свидетельствует о необратимом повреждении кардиомиоцитов, резком повышении проницаемости цитоплазматических мембран, в результате чего белки теряются ишемизированными клетками. Эти белки являются биохимическими маркерами ранних стадий инфаркта миокарда. Нейтрофильный лейкоцитоз - возбуждение симпатoadреналовой системы в ответ на патологический стресс (боль, ишемия миокарда, циркуляторная гипоксия и пр.), тахикардия, повышение тонуса емкостных сосудов, «смыв» пристеночных лейкоцитов в общий кровоток.

3. Гипо- и акинезы являются следствием:

1) выраженного энергодефицита в результате ишемического повреждения кардиомиоцитов.

2) конкуренции между ионами H^+ и Ca^{2+} за тропомиозин.

3) снижение плотности адренорецепторов на поверхность ишемизированных кардиомиоцитов и выраженного миотропного эффекта катехоломинов на их сократительный аппарат.

4) активности внутриклеточных протеаз, ферментативного нарушения миофибриллярных белков развитие ишемической контрактуры.

4. Острый инфаркт миокарда лечится с соблюдением выработанных и выверенных мировой кардиологической практикой рекомендаций и медикаментов. Приоритетны тромболитическая, антикоагулянтная, антитромботическая терапия. На первом месте лечение должно быть направлено на улучшение работы миокарда,

устранение его гипоксии и болевого синдрома, профилактика и лечение осложнений. Полифункциональность перфторана позволяет в той или иной мере решать все задачи лечения острого инфаркта миокарда. Это мембраностабилизирующее и кардиозащитное действие, уравнивание баланса между потреблением и доставкой кислорода к миокарду, улучшение диффузии кислорода к поврежденным клеткам миокарда, реологические, микроциркуляторные и иные изложенные ранее положительные эффекты перфторана. Все это обосновывает целесообразность включения инфузий перфторана в схемы лечения острого инфаркта миокарда. Инфузии перфторана при возникновении инфаркта миокарда следует применять, по возможности, рано, в первые 6-12 часов развития.

5. Назначается перфторан в дозах до 400 мл на фоне оксигенотерапии. Учитывая высокую опасность при инфаркте миокарда возможных побочных эффектов, инфузии перфторана, препарат следует переливать через отдельную новую систему, тщательно выполнять пробу на реактогенность, проводить инфузию медленно (1 капля через 2-3 сек), тщательно следить за изменениями состояния больного, АД, пульса и ЦВД.

8. Рекомендуемая литература.

1. Архипов В.В. Манцигин Ю.А. Клеточный тест на токсичность перфторированных органических соединений. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Сб. – Пушино. - 2001. – с. 95-97.
2. Афонин Н.И., Алабовский В.В., Доронина Н. И. Антиаритмическое действие эмульсии фторуглеродов. // Бюллет. exper. биологии и медицины. – 1982. - № 7 60-61.
3. Белоярцев Ф.Ф., Кайдаш А.Н., Исламов Б.И. и др. Медико-биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов: Сб. – Пушино - 1983. - с.116-127.
4. Воробьев С.И. Создание перфузионной среды с газотранспортной функцией для противоишемической защиты изолированного сердца. // Москва. – Автор. канд. дисс. 1990.

5. Воробьёв С.И. Использование субмикронных перфторуглеродных эмульсий, стабилизированных проксанолом в биологии и медицине. // Москва. - Автореф. док. дисс. – 1994.
6. Воробьёв С.И., Иваницкий Г.Р., Мороз В.В., Светлов В.Н., Моисеенко О.М., Лебединская О.В., Ивашина А.И. Газотранспортные препараты на основе перфторуглеродных эмульсий. // Вестник интенсивной терапии. 1996. - №2-3. – с. 15-21.
7. Воробьёв С.И. Перфторан – плазмозаменитель с газотранспортной функцией. // Препринт. – Москва. – 1997. – 48с.
8. Голубев А.М., Белоярцев Ф.Ф., Васильев А.Э. и др. Реакция биологических систем при замещении крови эмульсиями фторуглеродов. - Астрахань. - 1993.
9. Иванов К.П. Современные проблемы дыхательной функции крови и газообмена в легких. // Физиологический журнал. - 1992. - N 78 - т.11. - с.11-26.
10. Инструкция по Перфторану. Санкт-Петербургский государственный медуниверситет им. академика И.П.Павлова.
11. Кузнецова И.Н., Гербут К.А., Лягушкина Л.В. Изменение массопереноса газов крови в условиях гипоксии при инфузии эмульсии перфторуглеродов. // Физиологический журнал. - 1986. - N 2. - т. LXXII. - с.231-238.
12. Маркина З.Н., Бовкун О.П., Цикурина Н.Н. и др. Физико-химические свойства перфторуглеродов, применяемых для получения тонкодисперсных устойчивых эмульсий масло-вода. // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. - Пушкино. - 1980. - с.58-67.
13. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р., Кайдаш А.Н., Онищенко Н.А., Симанов В.А., Воробьёв С.И. Применение Перфторана в клинической медицине. // Анестезиология и реаниматология. – 1995. -№6. – с. 12-17.
14. Образцов В.В., Шехтман Д.Г., Сологуб Г.Р. и др. Индукция микросомальных цитохромов в печени крыс после внутривенного введения животным эмульсии перфторорганических соединений. // Биохимия. - 1985. - т.50. - N 7. - с.1220-1227.
15. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. Вестник Российской Военно-медицинской академии, 1999, №2, 62-65.
16. Селиванов Е.А., Софронов Г.А., Ханевич М.Д. Кровезаменители переносчики кислорода: настоящее и будущее. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. //СПб. 1999. с.

72-77.

17. Сухоруков В.П., Рагимов А.А. и др. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией. Пособие для врачей. Издание 2-е. М. 2008.
18. Clark L., Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at a atmospheric pressure. // Science. - 1966. - v.152. - p.p.1752-1755.
19. Chen H.S., Yang Z.H. Perfluorocarbon as blood substitute in clinical applications and in war casualties.// Biomater Artif Cells Artif Organs. –1988. – 16. - 403-409.
20. Mitsuno T., Tabuchi S., Ohyanagi M., Sugiyoma T. Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-DA (FDA) in res human. // Meinz, March 1981.p.220.
21. Geyer R. Bloodless rats through the use artificial blood substitutes. // Fed. proc. - 1975. - v.34. - p.p.1499-1505.
22. Moore R.F. Physical of a new syntnetic oxygen. // Biomater. Artif. Cells and Artif. Organs. - 1988. - v.16. - N 1-3. - p.p.443-445.
23. Naito R. Further studies on the use of "Fluosol" preparations developed since Stockholm symposium - 1977. // IV intern. Sympos. on Perfluorochemical Blood Substitutes. - Kyoto, 1978. - p.p.33-45.
24. Riess J., Cornelus C., Krafft M. et al. Fluorocarbon emulsion stabilisation and particle size// Физиологическая активность фторсодержащих соединений: Сб. Пушино. – 1995. – с. 67-73.
25. Sloviter H., Petkovic M., Ogoshi S., Yamada H. Dispersed fluorochemicals as substitutes for erythrocytes in whole animals. // Fed. proc. - 1969. - v.28. - N 2. - p.453 (abstr.1099).
26. Шибяев Н.В. автореферат канд. диссертации. М. 1983.