**ГЕТЕРОГЕННЫЕ КОЛЛОИДНЫЕ ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЕ РАСТВОРЫ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ.**

Свиридов С.В. Кафедра анестезиологии и реаниматологии РГМУ, Москва.

Создание коллоидных плазмозамещающих растворов (КПР) можно, без преувеличения, отнести к разряду выдающихся изобретений ХХ века. В настоящее время трудно себе представить инфузионную терапию при травматическом шоке, острой кровопотере и других экстремальных состояниях без растворов декстрана, желатины или крахмала, препаратов, действие которых направлено на восполнение дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), увеличение коллоидно- осмотического давления (КОД), нормализацию центральной гемодинамики и микроциркуляции. Современный фармакологический рынок гетерогенных КПР насчитывает несколько десятков различных препаратов, выпускаемых, как зарубежными фармакологическими фирмами, так и отечественными производителями. Большой выбор КПР предоставляет клиницистам более широкие возможности для проведения интенсивной инфузионной терапии, позволяет осуществлять индивидуальный выбор к их назначению. В этой связи практическому врачу необходима своевременная и целенаправленная информация о фармакологических особенностях и клинических возможностях новых плазмозаменителей.

**ДЕКСТРАНЫ.**  Со времени разработки технологии получения растворов декстрана и применения их в клинике прошло более 55 лет. В нашей стране первые работы по созданию данного класса препаратов были проведены в Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови в 1952 году. Созданный препарат получил название синкол [ 5 ]. Несколько позже, в 1954 г, сотрудниками Центрального НИИ гематологии и переливания крови был синтезирован хорошо всем известный полиглюкин. Напомним, что декстран является полимером глюкозы и продуцируется бактериями Leuconostoc Mesenteroides при выращивании их на среде, содержащей сахарозу, например, свекольный сок. Относительная молекулярная масса (ММ) нативного декстрана достигает сотен миллионов дальтон. Далее нативный декстран подвергается гидролизу до получения препарата с заданным молекулярно-массовым распределением. Именно критерий молекулярно-массового распределения лежит в основе подразделения инфузионных сред декстранов на две основные группы:

I-группа - низкомолекулярные декстраны, имеющие среднюю молекулярную массу **30000-40000 Д**;

II-группа - среднемолекулярные декстраны, имеющие среднюю молекулярную массу **50000-70000** Д.

Современные зарубежные и отечественные препараты декстрана существенно отличаются от тех инфузионных сред, которые применялись в клинической практике в 70-х годах. По сравнению с ними, во время производства данных растворов значительно улучшилась их очистка от иммуногенных инградиентов микробного продуцента, что позволило снизить общее число побочных реакций на декстран ниже уровня реакции на альбумин [ 4 ]. В тоже время данный клинический аспект применения декстранов сохраняет свою актуальность и по настоящий день. Примерно у 60-70% пациентов на фоне парентерального введения полисахаридов сохраняется вероятность образования иммунокомплексов, как следствие реакции антиген-антитело. [9;10]. Учитывая данное обстоятельство, с целью целенаправленной профилактики декстран-индуцированных анафилактоидных/анафилактических реакций рядом фирм были разработаны препараты моновалентного гаптен-декстрана, например, моновалентный декстран-1 Fresenius с ММ равной 1000 Д. Разработчиками моновалентного декстрана-1 Fresenius рекомендуется следующая методика его пременения: гаптен-декстран вводится перед инфузиями низкомолекулярных и среднемолекулярных декстранов в дозе 20 мл в течении 1-2 минут с целью блокирования антидекстрановых антител. Если декстран-40 или декстран-70 применяется несколько раз в сутки или в течении длительного времени, то достаточно одной предварительной инъекции моновалентного декстрана в приведенной выше дозировке до первой инфузии. В случае, если интервал между двумя инфузиями составляет 48 часов и более, то моновалентный декстран целесообразно вводить перед каждой инфузией. На протяжении десятков лет декстраны отечественного производства существенно уступали по качеству своим зарубежным аналогам, в особенности по молекулярно-массовому распределению. Примером может служить раствор полиглюкина, молекулярно-массовое распределение которого находилось в широчайшем диапазоне - от 15000 Д до 150000 Д. Единовременное наличие в растворе, как высомолекулярных, так и низкомолекулярных фракций декстрана существенным образом влияло на основные физико-химические свойства препарата. На сегодняшний день, благодаря усовершенствованию технологического процесса ( разработка и внедрение твердофазного катализатора, позволяющего осуществлять процесс гидролиза декстрана непрерывно и с высокими скоростями) качество отечественных декстранов намного улучшилось. Более того, появилась техническая возможность получения декстранов с заданным распределением по ММ [ 8 ]. Данный аспект крайне важен для перспективного создания КПР нового поколения - "селективных" КПР. Прямая зависимость между ММ декстрана, его влиянием на реологические свойства крови и временем циркуляции в сосудистом русле хорошо известны и изучены. Напомним, что молекулы полиглюкина (декстран-70, макродекс ) оказывают положительное влияние на кровообращение в течении 5-7 часов. Декстраны с ММ 40000 Д (реополиглюкин, реомакродекс, декстран-40) обеспечивают большее по выраженности гидродинамическое действие, но в тоже время более кратковременное. Увеличение объема плазмы наиболее выражено в первые 90 мин после введения реополиглюкина. Через 6 ч после инфузии содержание декстрана-40 в крови уменьшается примерно в 2 раза. Основной гемодинамический эффект данного класса КПР связан с их способностью связывать и удерживать в сосудистом русле воду. Доказано, что 1 г декстрана связывает 20-25 мл воды, в то время как 1г альбумина способен удерживать только 17 мл. Таким образом, прирост ОЦК вследствии внутривенного вливания раствора декстрана-40 может почти в 2 раза превышать объем инфузии [6;11]. О возможности возникновения нежелательных иммунологических реакций на фоне инфузии декстрана уже упомяналось выше. Наряду с ними также возможны выраженные изменении вязкости крови. Если в нормальной человеческой плазме величина относительной способности эритроцитов к агглютинации (ОСЭА) равна единице, то при увеличении ММ декстрана ОСЕА быстро возрастает, достигая при ММ 100000 Д - 10. Декстран с очень высокой ММ ( более чем 150 000 Д ) может привести к аггрегации крови. В тоже время препараты с ММ от 40000 Д и ниже не увеличивают скорость агглюцинации [ 2 ]. Медико-техническое требование, предъявляемое к производству инфузионных средств полиглюкин (декстран-70) и реополиглюкин (декстран-40) представляют собой соответственно 6% и 10% растворы полисахарида на основе 0,9% раствора NaCl, то возможны варианты производства декстранов без хлорида натрия или со специальным обогащением Ca++, Mg++, K+, лактатом ( например, Longasteril - 70 c электролитами) или без хлорида натрия с добавлением 5% и 20% сорбита. В качестве иллюстрации в таблице № 1 приведена сравнительная характеристика двух КПР на основе декстрана-70. Таблица 1. Сравнительная хар-ка средне-молекулярных растворов декстрана-70.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Состав раствора** | **Longasteril- 70 с электролитами** | **Longasteril-70 с хлоридом натрия** |
| Декстран ( средняя ММ 70000) | 60,0 г | 60,0 г |
| Хлорид натрия | 4,96 г | 9,0 г |
| Лактат натрия | 6,16 г |  |
| Хлорид калия | 0,74 г |  |
| Хлорид кальция | 0,36 г |  |
| Хлорид магния | 0,30 г |  |
| Na+ ммоль / л | 140,0 | 154,0 |
| К+ ммоль / л | 10,0 |  |
| Са++ ммоль / л | 2,5 |  |
| Mg++ ммоль / л | 1,5 |  |
| Сl- ммоль / л | 103,0 |  |
| Лактат - ммоль / л | 55,5 |  |
| Теоретическая осмолярность | 324 мосм / л | 308 мосм / л |

Если продукция инфузионных сред декстранов большинства ведущих фармакологических фирм мира хорошо известна, то инфузионные растворы данного класса КПР, выпускаемые отечественными производителями, ассоциируются клиницистами, главным образом, только с полиглюкином и реополиглюкином. На сегоднящний день разработаны и предложены для широкого клинического применения ряд абсолютно новых и перспективных, с гемодинамической точки зрения, препаратов:

**Полиглюсоль** - декстран с ММ 60000 - 80000 Д, содержащий соли Na+, K+, Ca+2, Mg+2. Применение данного препарата позволяет наряду с противошоковым действием осуществлять коррекцию электролитного дисбаланса.

**Полиоксидин** - коллоидный кровезаменитель гемодинамического действия на основе полиэтиленгликоля- 20000. У данного раствора не выявлено аллергизирующего и иммуннодепрессивного действия. Изучение лечебного действия на модели геморрагического и ожогового шока показало, что коррекция центральной гемодинамики аналогична полиглюкину, но препарат в большей степени улучшает реологические свойства крови.

**Рондеферрин** - радиационно-модифицированный декстран с ММ 60000 ± 10000 Д. Вязкостные характеристики препарата находятся на уровне кровезаменителей реологического действия ( характеристическая вязкость 0,154 - 0,184). С целью придания препарату способности стимулировать гемопоэз в его состав введено железо в легко усвояемой форме, а также медь и кобальт. Препарат обладает плазмоэкспандерным действием, восстанавливает АД, нормализует системную гемодинамику и микроциркуляцию. Дополнительное введение в макромолекулы "Рондеферрина" карбоксильных и карбонильных групп способствует проявлению у препарата иммуностимулирующих и дезинтоксикационных эффектов.

**Рондекс** - 6% раствор радиализированного декстрана с ММ 65000±5000 Д в 0,9% растворе хлорида натрия. Препарат соответствует международным стандартам для плазмозаменителей типа декстран-70, однако обладает преимуществами в виде сниженной почти в 1,5 раза характеристической и относительной вязкости и уменьшенным размерам макромолекул. В тоже время препарат обладает дезинтоксикационным свойством, а также эффектом защиты генетического аппарата клеток костного мозга после облучения.

**Рондекс-М** - модифицированный препарат "Рондекса", насыщенный карбоксильными группами. Препарат дополнительно обладает иммуномодулирующей и интерферониндуцирующей активностью. Антиадгезивное действие в 5 раз превосходит полиглюкин и в 2,5 раза рондекс. По выраженности гемодинамического действия рондекс-М соответствует полиглюкину, а по влиянию на микроциркуляцию и тканевой кровоток - реополиглюкину.

**Полифер** - является модификацией полиглюкина и состоит из комплекса декстрана с железом. Обладает гемодинамическим действием как полиглюкин, а также способен ускорять эритропоэз при постгеморрагических анемиях.

**Реоглюман** - в его состав входят реополиглюкин, маннитол и бикарбонат натрия. Препарат устраняет тканевый ацидоз, а реологический и диуретический эффекты усилены по сравнению с реополиглюкином. Перспективным направлением в создании КПР является создание кровезаменителей на основе пуллулана - полисахарида, состоящего из мальтотриазонных единиц, соединенных альфа-1-6-связями. Биологические испытания первого кровезаменителя - "Макропуллина" показали хороший гемодинамический эффект на моделях кровопотери и шока [ 8 ].

**ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА.** С момента первого применения раствора желатина J.Hogan ( 1915 ) для замещении крови при смертельной кровопотере прошло почти 85 лет. В настоящее время в мире применяются более 50 различиях препаратов на его основе. Наиболее известный в нашей стране "Желатиноль" разработан в Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови в 1961 году. По своей биологической природе желатин является денатурированным белком, полученным из коллагенсодержащих тканей крупного рогатого скота в результате ступенчатой тепловой и химической обработки. Исходным сырьем может быть также нервная ткань быка. Однако, в данном случае разработчики не исключают возможность инфицирования. Современная классификация инфузионных сред на основе желатина предусматривает выделение трех основных типов продукции:

1 - **растворы на основе оксиполижелатина (ОРG);**

2 - **растворы на основе сукцинированного желатина (модифицированного жидкого желатина) - (МLG);**

3 - **растворы на основе желатина приготовленного из мочевины (Crossl.)** В таблице №2 представлена краткая характеристика ряда инфузионных сред на основе желатины.

Таблица 2. Сравнительная характеристика препаратов на основе желатина.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Желатин** | **Производитель**  | **Тип** | **%** | **ММ** | **Объем замещения** | **Продолжительность действия** |
| Haemaccel | Behring | Crossl | 3,5% | 35000 | 50-70% | 1 - 2 ч |
| Helifundol | Biotest | OPG | 5,6% | 35000 | - | 1 - 2 ч |
| Gelofusin | ВBraun | MLG | 4,2% | 35000 | 70% |  |
| Physiogel | Red Cross | MLG | 4,2% | 35000 | 70% | 1 - 2 ч |
| Plasmion | R.Bellon | MLG | 3,0% | 35000 | - | - |
| Geloplasma | Merieux | MLG | 3,0% | 35000 | 70% | 1 - 2 ч |
| Gelofusal  | Serumwerk Bernburg | OPG | 3,5% | 35000 | - | - |

Представленные данные указывают, что средняя ММ большинства препаратов находится в пределах 30000-35000 Д. В сравнениии с ними, весовая ММ отечественного "Желатиноля" равна 20 000 Д ( диапазон молекулярно-массового распределения от 5000 до 100000 Д ). Учитывая, что основное клиническое назначение растворов желатины аналогично декстранам и направлено на возмещение дефицита ОЦК, следует отметить, что, по сравнению, с ними сила связывания воды желатиной намного меньше (объем замещения 50 - 70%) и эффект менее продолжителен (не более 2 ч). Наибольший интерес представляют инфузионные среды на основе модифицированного жидкого желатина, молекулы которого имеют вытянутую форму, что снижает их способность npoxодить через поры капилляров, тем самым увеличивая время циркуляции [7]. Важнейшей отличительной особенностью КПР на основе желатина является высокое КОД его растворов - в пределах 220-290 мм.рт.ст., что в 5-7 раз превышает КОД декстрана- 40 (40 мм.рт.ст.) и в 10-14 раз КОД плазмы крови. Именно высокое КОД растворов желатины позволяет им удерживать воду в сосудистом русле и способствовать нормализации ОЦК. Побочные эффекты растворов желатины сопоставимы с таковыми у декстранов. Повышенный выброс гистамина в ответ на инфузию делает целесообразным назначение перед парентеральным введением данных растворов блокаторов Н1/Н2 рецепторов. Также настораживает возможность гемореологичеоких нарушений. В частности, речь идет об особенностях влиянии желатины на свертывающую систему крови (ССК). Однако, публикации по данному вопросу крайне противоречивы. Так, по мнению Франке Р., растворы желатины безопасны в отношении влияния на гемостаз, что позволяет клиницистам не ограничивать общую дозу при инфузиях [7]. Напротив, другими исследователями показано, что растворы желатина со средней ММ 35000 ускоряют реакцию образования "монетных столбиков" так же, как и декстран с ММ 75000. Под действием препаратов желатина повышается вязкость крови [2]. Есть и другие мнения. В частности, Jacobson et al. [ ] и Evans et.al. [ ] указывают на увеличение под влиянием желатинa времени кровотечения, ухудшение формирование сгустка, ухудшение аггрегации тромбоцитов, что обусловлено повышенным содержанием в растворах ионов Ca++. Отечественной промышленностью разработан и выпускается декальцифицированный желатиноль. Перспективным направлением в создании новых гетерогенных КПР следует считать разработку конъюгатов гидролизатов желатины с декстранами. Препараты объединяют в себе свойства обеих классов КПР. Проведенные первые экспериментальные исследования в данном направлении дали положительный результат [3]. Повышение эффективности биологических свойств коллоидных кровезаменителей связывают с созданием комплексного плазмозаменителя, способного нормализовать не только гемодинамику и энергетический обмен, но и устранять явления метаболического ацидоза и гипоксии. Данные свойства достигаются с включением в состав различных коллоидных растворов ( декстраны, производные желатины) фумарата натрия. Наличие антигипоксанта в инфузионном растворе способствует восстановлению клеточных процессов окислительного метаболизма в условиях недостаточного кислородо-обеспечения тканей, а также корригирует кислотно-основное состояние организма.

**КРАХМАЛ.** Растворы оксиэтилированного крахмала производятся с начала 60-х годов. За последнее десятилетие во многих странах мира данный класс КПР стал ведущим среди плазмозаменителей, отодвинув на второй план декстраны и производные желатины. Фармакологический рынок нашей страны также достаточно насыщен плазмозаменителями на основе гидроксиэтилового крахмала (ГЭКа). Такие инфузионные среды, как HAES-стерил - 6%, HAES-стерил - 10%, Плазмастерил (продукция фирмы Fresenius), Рефортан, Рефортан - плюс, Стабизол (продукция фирмы Berlin-Chemie), Волекам (Россия) интенсивно применяются на этапах лечения больных с геморрагическим, травматическим, септическим и ожоговым шоками, а также при экстремальных ситуациях, когда имеет место выраженный дефицит ОЦК, снижение сердечного выброса и нарушение транспорта кислорода. Сырьем для производства инфузионных растворов крахмала являются крахмал кукурузы восковой спелости и картофельный крахмал. Основными параметрами, отражающими, как физико-химические свойства ГЭКов, так и отличительные особенности их различных представителей являются: Mw - молекулярный вес; MS - молекулярное замещение; DS - степень замещения .В качестве примера имеющихся отличий в таблице № 3 приведены основные характеристики плазмастерила и HAES-стерила 6%. Таблица 3. Сравнительная характеристика растворов гидроксиэтилкрахмала.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Состав раствора крахмала****в 1л раствора** | **ПЛАЗМАСТЕРИЛ** | **HAES-СТЕРИЛ 6%** |
| Поли(гидроксиэтил крахмал ) | 60,0 г | 60,0 г |
| Степень замещения | 0,70 -0,80 | 0,4 -0,55 |
| Средняя ММ | 450000 | 200000 |
| Хлорид натрия | 9,0 г | 9,0 г |
| Осмолярность | 309 мосм/л | 309 мосм/л |

**Величина MS** (молекулярное замещение) является основным показателем, отражающим время циркуляции крахмала в сосудистом русле. и представляет собой среднее число гидроксильных групп, приходящихся на глюкозную единицу. Данная величина в зависимости от заданных свойств может находиться в пределах 0,4 - 0,8. Показано, что ГЭК с MS 0,8 сохраняется в крови в течении 60 суток, а с MS 0,55 - на протяжении 10 суток. Период полувыведения препарата с **DS** (степень замещения) равной 0,7 составляет до 2 суток, при 0,6 - 10 ч, а при 0,4-0,55 еще меньше [6]. Молекулярный вес различных растворов ГЭК представлен препаратами с **Mw** от 170000 ( Волекам ) до 450000 (плазмастерил).. Чем меньше Mw и MS , тем меньше время циркуляции препарата в плазме. Данный аспект следует учитывать при выборе конкретного препарата ГЭКа для проведения целенаправленной инфузионной терапии. Характерно, что осмолярность растворов ГЭКа незначительно превышает осмолярность плазмы крови и составляет в среднем 300 - 309 мосм/л, а значения КОД для 10% и 6% растворов крахмала равны соответственно 68 мм.рт.ст. и 36 мм.рт.ст., что в целом делает растворы ГЭКа более предпочтительными для возмещения дефицита ОЦК. Одной из причин длительной задержки ГЭКа в сосудистом русле считается его способность образовывать комплекс с амилазой, вследствии чего получается соединение с большей относительной ММ. Отмечено, что на фоне инфузии гидроксиэтилкрахмала из картофеля, по сравнению с гидроксиэтилкрахмалом из кукурузы, активность альфа-амилазы различна и составляет соответственно 168 ± 75 Ед/л и 180 ± 51 ЕД/л [1]. Обобщающие эффекты клинического применения растворов на основе гидроксиэтилкрахмала у больных с гиповолемией и шоком представлены на схеме. Дальнейшее повышение эффективности гемодинамического действия растворов крахмала связывают с разработкой комплексного препарата на основе ГЭКа и гипертонического раствора ( 7,5%) хлорида натрия.



Безусловно, создание кровезаменителей не опосредуется только разработкой новых и совершенствованием хорошо известных гетерогенных КПР. Большие надежды связывают с клиническим внедрением плазмозаменителей, обладающих кислородтранспортной функцией - соединений на основе перфторуглерода и полимерного модифицированного гемоглобина крови человека. Однако, инфузионные среды требуют специального рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Асскали Ф.,Фестер Х. Гидроксиэтилкрахмал из сырья различного происхождения: сопоставление фармакокинетики и фармакодинамики.// Вестник интенсивной терапии, 1998, № 1.

2. Братусь В.В., Бутылин Ю.П., Дмитриев Ю.Л. Интенсивная терапия в неотложной хирургии.Киев ,1980.

3. Глушнев И.В.,Таратина, Т.М.,Иванова, и др.. Возможность применения конъюгатов гидролизатов желатины и декстрана в качестве плазмозаменителей и дезинтоксикантов.// В кн.: Актуальные проблемы улучшения качества кровезаменителей, консервантов крови, гормональных и органотерапевтических препаратов. М.,1991. с.98.

4. КозловА.А., Берковский А.Л.,.Простакова Т.М., и др. Метод для оценки качества препаратов декстрана.// В кн.:Актуальные проблемы улучшения качества кровезаменителей, консервантов крови, гормональных и органотерапевтических препаратов. М.,1991. с.83.

5. Кочетыгов Н.И. Кровезаменители при кровопотере и шоке. "Медицина", Л.,1984.

6. Малышев В.Д. Интенсивная терапия. М.,1997.

7. Франке Р. Восполнение объема циркулирующей крови с использованием коллоидных растворов.// Анест. и Реан. 1999. №3 с.70-76.

8. Хлябич Г.Н. Основные направления исследований по созданию перспективных технологий производства кровезаменителей.// В кн.: Актуальные проблемы улучшения качества кровезаменителей, консервантов крови, гормональных и органотерапевтических препаратов. М.,1991. с. 3 -9.

9. Laubenthal H. Dextrananaphylaxie, Pathomechanismus und Prophylaxe.1986. Springer-Verlag, S. 51-83.

10. Lutz H. Plasmaersatzmittel. 4 Auflage. S. 87-154. Thieme-Verlag. 1986.

11. Singl S.,Schaeffer R.C.,Valdes S. Cardiorespira-tory effects of volume overload with colloidal fluids in dogs.// Crit. Care Med. 1983. V.33 p.585-590.