

Гапанович Владимир Николаевич

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕОРОНДЕКСА – ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО КРОВЕЗАМЕЩАЮЩЕГО РАСТВОРА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Изучено влияние изоволемических инфузий кровезамещающего раствора неорондекс на восстановление показателей системной гемодинамики, нарушенных в ходе острой массивной (60% от ОЦК) кровопотери у собак. Показано, что новый препарат, получаемый на основе радиационно-химически модифицированного декстрана с Mw 62500±7500, является эффективным лечебным средством и по своим целевым специфическим свойствам превосходит существующие аналоги, стабильно восстанавливая основные функциональные показатели сердечно-сосудистой системы – артериальное давление, минутный объем кровообращения, общее периферическое сопротивление сосудов и др.

Ключевые слова: неорондекс, кровезаменители, острая массивная кровопотеря, гемодинамика, сердечно-сосудистая система.

The influence of plasma expander Neorondex infusions on reconstruction of hemodynamic system parameters destabilized by massive (60% of CBV) dog blood loosing has been done. It has been shown, that this new blood expander, received on the base X-ray modified dextran with Mw 62500±7500, is the effective medical cure which is better than the relevant medical analogies and is able to reconstruct main functional parameters of cardio-vascular system – arterial pressure, blood volume per minute, peripheral resistance of vessels, etc.

Key words: Neorondex, plasma expander, acute massive blood loss, hemodynamics, cardio-vascular system.

Физико-химические характеристики нового декстранового кровезаменителя неорондекс, разработанного в лаборатории экспериментальной патологии и трансфузиологии НИИГПК совместно со специалистами ОАО “Белмедпрепараты” на основе пионерной радиационно-химической технологии [3, 9], а также результаты исследования некоторых его медико-биологических свойств *in vitro* [2, 4], позволяли предполагать у данного препарата наличие высоких потенциальных возможностей в плане коррекции системных расстройств, возникающих и являющихся патогенетически значимыми при шоковых состояниях различной этиологии, прежде всего обусловленных утратой больших количеств крови.

При острой массивной кровопотере, которая рассматривается как начальная стадия развития геморрагического шока, отчетливо проявляются все основные особенности нарушений гомеостаза организма, характерные для шоковой патологии, включая изменения макро- и микрогемодинамики, пропульсивной способности сердца, тонуса периферических сосудов и др. [1, 5, 7, 8].

Цель исследования – провести оценку эффективности восстановления основных показателей системной гемодинамики при изоволемической коррекции неорондексом острой смертельной (60% от объема циркулирующей крови – ОЦК) кровопотери.

Материалы и методы. Моделирование острой массивной кровопотери осуществлялось по следующей методике. У специально приученных к станку ненаркотизированных собак обоего пола в положении лежа на спине с соблюдением правил асептики и антисептики под местной новокаиновой анестезией производили вскрытие и катетеризацию бедренных артерий (для выполнения гемоэксфузии и “прямой” регистрации артериального давления ртутным манометром) и вены (для осуществления инфузионной терапии и отбора проб крови). Излившаяся кровь собиралась в стерильные бутылки с целью определения реальной величины крово-, эритро- и плазмопотери.

Плановая величина гемоэксфузии составляла 60% от ОЦК, определялась заранее методом радиоактивной метки эритроцитов изотопом ^{51}Cr [10], что соответствовало около 50 мл/кг массы тела животного или 7,5-8% от его общего веса. Время проведения гемоэксфузии – 5-6 минут. В данной постановке изучены целевые свойства изоволемических инфузий кровезамещающего раствора неорондекс (опытная серия, $n = 8$) в сравнении с таковыми у препарата-аналога на основе кислотногидролизованного декстрана – полиглюкина (контрольная серия, $n = 9$). Половина инфузируемой дозы растворов вводилась струйно, оставшаяся часть – капельно, со скоростью 60-80 капель в минуту.

Параметры системной гемодинамики оценивали с помощью метода тетраполярной дифференциальной грудной реоплетизмографии [12], осуществляемого на серийно выпускаемом реоплетизмографе РПГ-2 [6]. В качестве регистрирующего прибора использовали электрокардиограф “Малыш”. Артериальное давление (АД) у животных определяли бескровным методом на механокардиографе по Савицкому [11], позволяющем одновременно регистрировать систолическое (АДС), диастолическое (АДД) и среднее гидродинамическое давление (АДСР). В части экспериментов значения АДС регистрировали прямым измерением в бедренной артерии.

Исследование основных параметров гемодинамики и взятие образцов крови для анализов проводилось в следующие временные интервалы: до кровопотери (исходные данные, или условная норма), через 10 минут после кровопотери и ее изоволемического возмещения тем или иным кровезамещающим раствором, затем – через 2 и 4 часа и, далее, по окончании 1, 4, 7, 11 и 15 суток постинфузионного периода.

Результаты и обсуждение. В основе патогенеза комплекса нарушений гомеостаза, развивающегося при острой массивной кровопотере, лежит резко наступающая постгеморрагическая гипотензивная реакция. Как показали проведенные нами ранее исследования [7], кровопотеря даже в значительно меньшем объеме (45% от ОЦК) вызывает пролонгированную гипотонию, удерживающуюся в течение 11 суток на уровне, достоверно отличающемся от исходного. Исходя из того, что АДСР является одним из основных показателей, интегрально характеризующим систему гемодинамики, регистрации данного параметра уделялось особое внимание при проведении заместительных инфузий неорондекса и полиглюкина.

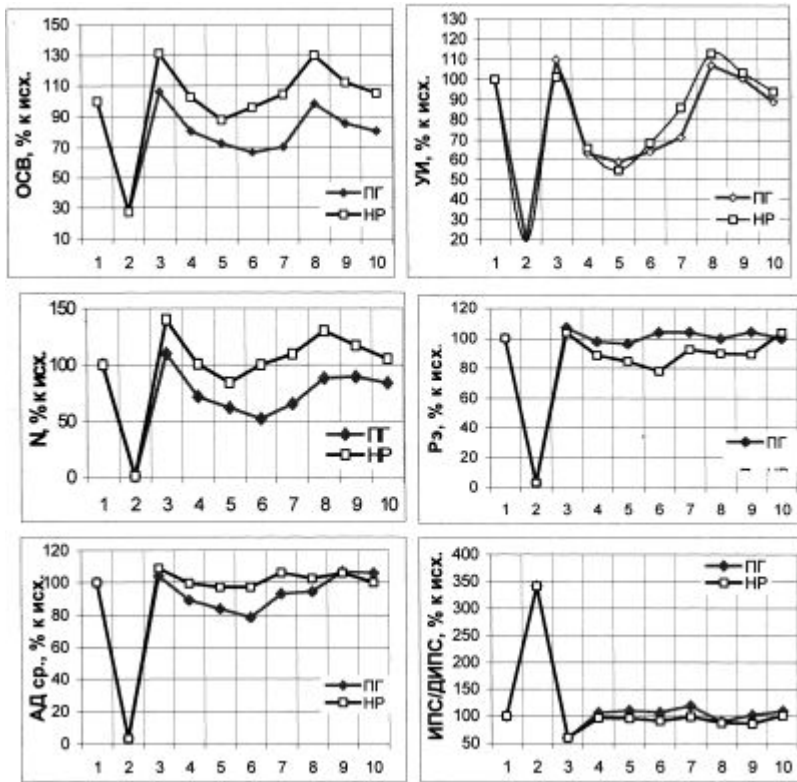


Рис. 1. Изменение некоторых показателей системной гемодинамики при изоволемическом возмещении острой 60% от ОЦК кровопотери декстрановыми кровезаменителями. Обозначения: ПГ – инфузии полиглюкина; НР – инфузии неорондекса; 1– исходные данные, 2 – после гемозксфузии, 3 – после возмещения, 4 и 5 – через 2 и 4 часа после возмещения, 6, 7, 8, 9 и 10 – через 1, 4, 7, 10 и 15 суток после возмещения, соответственно.

В табл. 1 и на рис. 1 отражен характер изменений основных функциональных показателей системной гемодинамики после изоволемического возмещения кровопотери декстрановыми кровезаменителями. Из приведенных данных следует, что заместительные инфузии неорондекса, так же как и полиглюкина, повышали уровень среднего артериального давления до пределов, обеспечивающих выживание организма в первые 4 часа после инфузии, то есть в самый неблагоприятный период после острой массивной кровопотери.

Изменение показателей системной гемодинамики при изоволюлическом возмещении острой массивной кровопотери у собак плазмозамещающими растворами декстранового ряда

Условия эксперимента	Регистрируемый показатель				
	АД _р , мм рт.ст.	М, мл/кг	ИК, мл/кг·мин	ИК/ДЛИК, %	ИПС/ДЛИПС, %
60% от ОЦК кровопотери возмещена полиглюкином					
Исходные данные	81,9±3,24	2,40±0,112	276,7±21,54	277,2±21,05	39,1±2,76
10 минут после гемозекфузии	2,6±0,51*	0,47±0,044*	86,8±8,71*	85,7±8,66*	133,5±12,24*
10 минут после возмещения	85,3±2,58	2,64±0,341	514,4±78,50*	503,5±77,46*	23,3±3,68*
2 часа после возмещения	73,0±2,80	1,52±0,267*	292,6±46,04	287,2±45,40	41,2±6,45
4 часа после возмещения	68,6±3,82*	1,41±0,272*	276,9±43,56	271,3±43,06	42,8±5,82
1 сутки после возмещения	64,2±3,29*	1,54±0,285*	277,8±41,23	265,5±38,27	41,9±6,16
4 сутки после возмещения	76,2±3,62	1,71±0,276*	232,3±25,92	223,3±21,35	46,3±3,92
7 сутки после возмещения	77,3±5,53	2,57±0,303	338,5±49,39	323,3±48,00	35,1±5,29
11 сутки после возмещения	87,4±4,53	2,41±0,385	290,8±49,19	276,8±41,99	39,5±5,77
15 сутки после возмещения	86,7±3,65	2,13±0,258	268,9±34,89	256,9±31,41	42,6±6,52
60% от ОЦК кровопотери возмещена неорондексом					
Исходные данные	81,9±3,24	2,40±0,112	276,7±21,54	277,2±21,05	39,1±2,76
10 минут после гемозекфузии	2,6±0,51*	0,47±0,044*	86,8±8,71*	85,7±8,66*	133,5±12,24*
10 минут после возмещения	89,1±4,01	2,43±0,257	446,8±47,68*	454,4±44,43*	23,6±2,45*
2 часа после возмещения	81,6±7,29	1,58±0,246*	272,0±27,20	283,4±28,00	37,5±3,32
4 часа после возмещения	79,6±6,11	1,31±0,146*	276,6±27,15	283,0±25,91	37,4±3,19
1 сутки после возмещения	79,6±6,82	1,64±0,207*	313,4±40,39	321,2±43,54	35,7±4,96
4 сутки после возмещения	87,0±6,54	2,06±0,244	282,3±39,28	288,8±40,61	38,4±4,71
7 сутки после возмещения	84,0±5,69	2,71±0,193	332,4±44,27	343,5±48,21	34,3±6,56
11 сутки после возмещения	86,7±4,16	2,48±0,208	307,3±27,14.	326,6±31,00	33,6±3,54
15 сутки после возмещения	81,9±2,49	2,25±0,233	255,9±15,93	261,5±17,59	39,3±2,55

Примечание: * - достоверность отличий по отношению к исходным данным при уровне значимости P < 0,05.

Вместе с тем, хотя введение обоих исследуемых кровезамещающих растворов и приводило к устранению наблюдаемой после гемозекфузии гипотонии, их влияние на стабилизацию достигнутого восстановления АД_{СР} различалось. Так, возмещение кровопотери неорондексом сопровождалось быстрым подъемом АД_{СР} и величина данного показателя оказалась сразу после инфузии даже несколько выше исходной - 89,1±4,01 мм рт.ст. (108,9%; P > 0,05). Через 2 и 4 часа артериальное давление несколько понижалось, однако находилось в пределах изначальных значений, статистически не отличаясь от них - 81,6±7,29 мм рт.ст. (99,7%; P > 0,05) и 79,6±6,11 мм рт.ст. (97,3%; P > 0,05), соответственно. Идентичная по направленности сдвигов картина наблюдалась и при введении полиглюкина, хотя тенденция к снижению артериального давления в раннем постинфузионном периоде проявлялась в этом случае гораздо отчетливее. Так,

если по завершении инфузии АДСР в данной серии эксперимента, так же как и в случае использования неорондекса, становилось выше исходного, то через 2 часа оно снижалось до $73,0 \pm 2,80$ мм рт.ст. ($89,2\%$; $P > 0,05$), а через 4 часа - до $68,6 \pm 3,82$ мм рт.ст. Следует особо обратить внимание на то, что спустя 4 часа после инфузий полиглюкина значения среднего артериального давления статистически достоверно отличались от исходных на $16,2\%$ ($P < 0,05$). Это свидетельствовало о том, что замещение изъятой из циркуляции крови равным объемом данного кровезаменителя, хотя и сопровождалось восстановлением показателя АДСР на момент окончания введения, в дальнейшем не препятствовало в должной мере развитию гипотензивной реакции. Иными словами, сравнительный анализ диапазона изменений значений АДСР в сериях животных с введением неорондекса и полиглюкина выявил способность кровезамещающего раствора на основе радиационно-химически модифицированного декстрана более полно и стабильно удерживать среднее АД на близких к “условной норме” значениях. Важной особенностью является то, что эта способность проявлялась в первые часы после возмещения кровопотери, в ранний, наиболее опасный в прогностическом плане период.

Более благоприятное влияние неорондекса на нормализацию АДСР продолжало проявляться и через 24 часа после возмещения гемоэксфузии, когда данный показатель практически соответствовал своему начальному уровню, в то время как после введения полиглюкина значения среднего артериального давления в этот временной интервал были достоверно ниже исходных.

В дальнейшем (4-7 сутки эксперимента) различия по сериям собак в отношении АДСР нивелировались, хотя у контрольных животных и в эти сроки постинфузионного периода среднее артериальное давление продолжало оставаться ниже соответствующих значений регистрируемого показателя после инфузий неорондекса.

Таким образом, изложенное позволяет заключить, что неорондекс в большей степени стабилизирует среднее артериальное давление по сравнению с полиглюкином, применяемым в те же сроки и в тех же дозах на фоне моделируемого объема кровопотери, т.е. является препаратом выраженного гемодинамического действия.

Как уже отмечалось, уровень артериального давления, являясь интегральной величиной, определяется целым рядом факторов, среди которых в первую очередь следует выделить насосную функцию сердца и состояние тонуса периферических сосудов. Поэтому представляло значительный интерес выяснение динамики изменений вклада каждой из этих составляющих в устранение гипотензивного эффекта кровопотери, а также после проведения инфузий кровезамещающих растворов.

Непосредственно вслед за возмещением кровопотери происходило восстановление сниженного более чем в 5 раз ударного индекса, причем и в случае полиглюкина, и в случае неорондекса оно было полным (см. табл. 1, рис. 1).

Введение обоих кровезаменителей не устраняло резкую тахикардию, возникающую в результате гемоэксфузии. Частота сердечных сокращений в этот период превышала исходный уровень на $67,7\%$ ($P < 0,001$) – для полиглюкина и на $59,1\%$ ($P < 0,05$) – для неорондекса. Это в конечном счете

отразилось и на минутном объеме кровообращения, характеризуемом показателем индекса кровообращения (ИК). Величина его сразу после возмещения объема изъятой из системной циркуляции крови составила $514,4 \pm 78,50$ мл/кг·мин и $466,8 \pm 47,68$ мл/кг·мин при использовании полиглюкина и неорондекса, соответственно, т.е. заместительные инфузии приводили к увеличению ИК в 1,7-1,8 раза в сравнении с исходными значениями. Различия между контрольной и опытной сериями животных составили в данный временной интервал исследования 13,1% и не были достоверными. В последующем, на протяжении раннего постинфузионного периода (4 часа), уровень кровоснабжения организма находился в пределах изначальных величин, практически не завися от вводимого гемокорректора. Аналогичная картина прослеживалась и в дальнейшем, вплоть до 15 суток эксперимента.

Введение обоих препаратов приводило к устранению спазма периферических сосудов, интенсивное развитие которого в первые минуты после гемоксфузии выражалось в резком (до 341,4%; $P < 0,05$) увеличении значения показателя отношения индекса периферического сопротивления к его должной величине (ИПС/ДИПС). Поступление препаратов в циркуляцию и заполнение “пустующего” объема кровеносных сосудов вызывало уменьшение общего сосудистого сопротивления - ИПС/ДИПС снижалось до 59,4% ($P < 0,05$) и 60,4% ($P < 0,05$) по отношению к начальному уровню – для полиглюкина и неорондекса, соответственно. В дальнейшем, в первые часы постинфузионного периода, показатели, характеризующие состояние сосудистого тонуса в обеих сериях животных, стабильно удерживались в границах физиологической нормы, однако у собак с введением неорондекса они были несколько ниже (см. рис. 1), то есть и по влиянию на сосудистый тонус положительное действие препарата на основе радиационно-модифицированного декстрана было более выраженным.

Как следует из полученных данных, восполнение кровопотери как полиглюкином, так и неорондексом оказывало равное влияние на восстановление работы миокарда (А), в то время как показатели объемной скорости выброса крови (ОСВ) и, в особенности, мощности левого желудочка (N) свидетельствовали о значительно более позитивном с точки зрения мобилизации компенсаторных возможностей миокарда влиянии препарата на основе радиоллизованного декстрана не только на момент окончания инфузии, но и весь ранний постинфузионный период.

В целом, оценивая влияние кровезаменителей полиглюкин и неорондекс на коррекцию основных показателей центральной гемодинамики в первые часы после возмещения изъятой крови, что во временном отношении соответствует развитию наиболее резких и тяжелых нарушений гомеостаза, приводящих без корригирующей терапии к неминуемой гибели животных, очевидно, можно заключить следующее.

Проведение изоволемической корригирующей терапии на фоне массивной кровопотери вызывает гипердинамическое состояние системы кровообращения, о чем свидетельствуют увеличение показателей УИ, ИК, ОСВ и АД при снижении общего периферического сопротивления сосудов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) остается повышенной по отношению к исходным значениям с некоторой тенденцией к нарастанию. Определение принадлежности групп

животных к тому или иному типу саморегуляции кровообращения (ТСК) показало, что все они имеют ярко выраженный и наиболее благоприятный сердечный тип ТСК, о чем свидетельствуют данные ИК/ДИК и ИПС/ДИПС (см. табл. 1), причем собаки, которые получали неорондекс, выгодно отличаются степенью его проявления по сравнению с животными, получавшими полиглюкин.

Дальнейшее наблюдение за животными выявило, что в более отдаленные сроки после возмещения кровопотери положительная направленность сдвигов со стороны параметров сердечно-сосудистой системы при использовании неорондекса проявляется в более выраженной степени по сравнению с полиглюкином. Так, ОСВ в серии собак с введением полиглюкина нормализовалось лишь к 7 суткам эксперимента (при инфузии неорондекса - к четвертым), мощность левого желудочка так и не восстанавливалась вплоть до момента окончания наблюдения (в опытной серии - полная нормализация к 4 суткам), что в равной мере относится и к показателю работы миокарда (для неорондекса - достижение изначального уровня к 4 суткам).

Отмечаемые изменения “силовых” показателей функционирования миокарда отражались и на параметрах сердечного выброса, минутного объема кровообращения и др., что в целом указывало на определенные преимущества разработанного кровезаменителя неорондекс перед его широко используемым в клинической практике препаратом-аналогом. В случае применения первого временной интервал неустойчивой гемодинамики укорачивался до 4 суток постинфузионного периода, после чего показатели центральной гемодинамики стабилизировались. Возмещение же кровопотери полиглюкином, хотя и снижало острую гипотензивную реакцию и состояние резкой гипотонии, отмечаемые в первые минуты после гемозксфузии, однако не приводило к стойкому и длительному восстановлению отдельных показателей системной гемодинамики, ряд из которых продолжал статистически достоверно отличаться от своих изначальных значений вплоть до 11-15 суток эксперимента (см. рис. 1). Введение неорондекса хорошо переносилось животными и не вызывало у них никаких неблагоприятных побочных реакций даже при введении препарата в столь значительных количествах.

Выводы

1. Кровезамещающий раствор неорондекс обладает выраженной лечебной эффективностью, является препаратом направленного гемодинамического действия, способным без дополнительных терапевтических средств сохранять жизнь смертельно обескровленных собак.
2. Изоволемическая коррекция неорондексом острой массивной кровопотери в объеме 60% от ОЦК вызывает гипердинамическое состояние системы кровообращения, способствует быстрому устранению нарушений системной гемодинамики, восстановлению среднего артериального давления, ударного и минутного объемов крови, ликвидации спазма периферических сосудов, причем по степени и стабильности проявления целевых свойств новое фармсредство превосходит существующие аналоги на основе кислотно-гидролизованного декстрана.

Литература

1. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 176 с.
2. Гапанович В.Н., Иванов Е.П., Царенков В.М., Петров П.Т., Гапанович С.Е., Иванова Н.С., Горельчик К.И., Корнеева И.Л., Лапковский М.П., Книга А.А., Тюрин В.И., Яковлева Л.Ф. Изучение медико-биологических свойств кровезаменителя рондекса-М / Актуальные проблемы улучшения качества кровезаменителей, консервантов крови, гормональных и органотерапевтических препаратов: Мат. IV Всесоюзн. научн.-техн. конф. (24-25 сентября 1991 г.). – М., 1991. – С.91.
3. Гапанович В.Н., Петров П.Т., Царенков В.М., Иванов Е.П., Тюрин В.И., Забелло Т.Н. Плазмозамещающее средство, корректирующее гемодинамические нарушения – неорондекс / Пат. № 1218, С1 А61К 31/01, А61К 41/00; Заявл. 19.08.1992; Оpubл. 14.06.1996 // Афіцыйны бюлетэнь / Дзярж. пат. ведамства Рэсп. Беларус. – 1995. – № 2 (9). – С. 82-83.
4. Гапанович В.Н., Петров П.Т., Яковлева Л.Ф., Иванов Е.П., Юшкова З.И., Кручинский Н.Г. Сравнительное изучение влияния декстрановых кровезаменителей на гемокоагуляцию в опытах *in vitro* / Респ. научн.-практ. конф. “Совершенствование трансфузиологического обеспечения в Республике Беларусь: Тез. Докл. – Могилев, 1994. – С. 15-18.
5. Жибурт Е.Б. Трансфузиология: учебник. – СПб.: Питер, 2002. – 736 с.
6. Комплексная оценка функционального состояния гемодинамики методом импедансной электроплетизмографии и импедансметрии: Методические рекомендации. – М., 1985. – 33 с.
7. Костин Г.М., Горельчик К.И., Гапанович В.Н. Корреляционный анализ взаимосвязей состояния реологических свойств крови и активности транскапиллярного обмена при острой кровопотере // Гематол. и трансфузиол. – 1985. – № 9. – С. 29-34.
8. Кочетыгов Н.И. Кровезаменители при кровопотере и шоке. – М.: Медицина, 1984. – 160 с.
9. Петров П.Т., Гапанович В.Н., Царенков В.М., Заборонок В.У., Лапковский М.П., Тюрин В.И., Забелло Т.Н. Способ получения низкомолекулярного декстрана / Пат. № 779, С1 С08В 37/02; Заявл. 31.07.1992; Оpubл. 15.08.1995 // Афіцыйны бюлетэнь / Дзярж. пат. ведамства Рэсп. Беларус. – 1995. – № 3 (ч. 1). – С. 130.
10. Пинчук Л.Б., Новопашенная В.В., Кожедуб М.Г. Радиоизотопные методы исследования в гематологии и трансфузиологии: Методические рекомендации. – Киев, 1979. – 19 с.
11. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. – Л.: Медицина, 1974. – 312 с.
12. Kubicek W.G. Impedans cardiography as noninvasive means to monitor cardiac function // Annals of the New York Academy of Science. – 1970. – Vol. 170, N 2. – P. 407-416.