

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови
Институт физико-органической химии АН Республики Беларусь
Производственное объединение "Белмедпрепараты"
Государственного комитета Республики Беларусь
по фармацевтической и микробиологической промышленности
Могилевский филиал научно-исследовательского института
радиационной медицины

МАТЕРИАЛЫ
научно-практической конференции
"СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В
РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ.
РАЗРАБОТКА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРЕПАРАТА НЕОРОНДЕКС"

(24 - 27 мая 1994 г.)

Могилев - 1994

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови
Институт физико-органической химии АН Республики Беларусь
Производственное объединение "Белмедпрепараты"
Государственного комитета Республики Беларусь
по фармацевтической и микробиологической промышленности
Могилевский филиал научно-исследовательского института
радиационной медицины**

**МАТЕРИАЛЫ
научно-практической конференции
"СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В
РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ.
РАЗРАБОТКА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРЕПАРАТА НЕОРОНДЕКС"**

(24 - 27 мая 1994 г.)

Могилев - 1994

Сборник включает материалы республиканской научно-практической конференции "Совершенствование трансфузиологического обеспечения в Республике Беларусь. Разработка, экспериментальное изучение и клиническое применение препарата Неорондекс", проведенной согласно приказа Министерства здравоохранения N 425 - А от 01.12.93 г. НИИ гематологии и переливания крови МЗ Беларуси, Институтом физико-органической химии Академии Наук Беларуси, НПО "Белмедпрепараты" и Могилевским филиалом НИИ радиационной медицины. Материалы конференции, помимо организационных вопросов о совершенствовании трансфузиологической службы в Республике Беларусь, содержат сведения о новом отечественном препарате из класса кровезаменителей - Неорондексе, синтезированном в Институте физико-органической химии совместно с НИИ гематологии и переливания крови. Опытное-промышленное производство нового кровезаменителя Неорондекс осуществлено на научно-производственном объединении "Белмедпрепараты".

Спонсоры конференции:

— фирма "OGRANON TECNICA"

—фирма "Elf SANOFI"

© Могилевский филиал НИИ радиационной медицины МЗ
Беларуси С ред. д.м.н. В.А. Остапенко, к.м.н. Н.Г. Кручинский и
к.м.н. В.Н. Гапанович.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ ОСТРОЙ 60% ОТ ОЦК КРОВОПОТЕРИ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕМ НЕОРОНДЕКС

*Гапанович В.Н., Петров П.Т.,
Яковлева Л.Ф., Иванов Е.П.,
Юшкова З.И., Кручинский Н.Г.,
Лапковский М.П., Забелло Т.Н.*

Минск, ГИИ гематологии и переливания крови МЗ Республики Беларусь, ПО
"Белмедпрепараты".

Одной из основных задач современной инфузионно-трансфузионной терапии является совершенствование методов лечения кровопотери и шока. К числу важнейших и постоянно наблюдаемых при этом реакций и осложнений относится активация сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Поэтому столь важен выбор инфузионных препаратов для коррекции нарушений кровообращения, причем в первую очередь необходимы такие заменители крови, которые, наряду с волемическими свойствами, обладали реологическими и антитромботическими.

В задачу настоящего исследования входило изучение влияния кровезаменителя неорондекс на плазменный компонент системы свертывания при использовании препарата для коррекции острой кровопотери величиной 60% от объема циркулирующей крови.

Опыты проведены на собаках. В качестве контроля был выбран среднемолекулярный декстрановый кровезаменитель полиглюкин.

Инфузионную терапию кровопотери начинали не позднее 10 минут по окончании гемоксфузии. Систему гемостаза оценивали по следующим показателям: время рекальцификации, кефалиновое время, каолин-кефалиновое время, каолиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, уровень фибриногена в плазме. Взят

тие проб для исследования осуществляли до и после кровопотери, после введения кровезаменителя, через 10 минут, 2 и 4 часа, а также на 1, 3-4, 7, 11 и 15 сутки эксперимента.

Проведенные исследования показали, что в пробах крови, взятых после инфузии, отмечалось укорочение времени свертывания в силиконированной и несиликонированной пробирках ($P < 0,01$), укорачивалось кефалиновое время ($P < 0,05$), каолиновое время ($P < 0,001$), время рекальцификации плазмы ($P < 0,001$), происходило усиление тромбиновой активности и снижение уровня фибриногена, что свидетельствовало о выраженной активации процесса протромбиназообразования и развитии гиперкоагуляционной стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови.

Спустя 10 минут после замещения кровопотери неорондексом и полиглюкином в пробах крови наблюдалось удлинение времени свертывания в силиконированной и несиликонированной пробирках ($P < 0,01$) увеличение каолин-кефалинового времени ($P < 0,01$), каолинового времени ($P < 0,05$), укорочение тромбинового времени ($P < 0,001$), дальнейшее снижение уровня фибриногена в плазме ($P < 0,001$). Такая динамика изменений показателей гемостаза отражала смешанный генез коагулопатии - диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и дилуционный дефицит факторов свертывания крови, развивающихся непосредственно после инфузионной терапии исследуемыми растворами.

К четвертому часу после инфузий неорондекса не было зарегистрировано изменений времени рекальцификации, кефалинового и каолинового времени, а активность факторов протромбинового комплекса не отличалась от исходного уровня на протяжении всего посттрансфузионного периода наблюдений.

Усиление тромбиновой активности, наступающее через 2 часа после возмещения кровопотери, носило кратковременный характер и к 4 часу соответствующий показатель не отличался от исходных величин. В серии животных с введением полиглюкина тромбиновое время

продолжало оставаться укороченным ($P < 0,001$) на протяжении всего раннего постинфузионного периода, что свидетельствовало о сохраняющейся повышенной тромбиновой активности. Сохранялась гипофибриногенемия ($P < 0,001$) в обеих сериях эксперимента.

Спустя сутки после возмещения объема кровопотери как неорондексом, так и полиглюкином, все показатели гемостазиограммы не отличались от своих первоначальных значений, за исключением тромбинового времени, которое вновь значительно сокращалось, свидетельствуя о повышении тромбиновой активности.

К третьим-четвертым суткам после инфузий кровезаменителей оставались без изменений такие показатели, как кефалиновое время, каолиновое и каолин-кефалиновое время, протромбиновое время. После нормализации уровня фибриногена к первым суткам, на третий его содержание в плазме повышалось и превосходило начальные значения ($P < 0,01$). Продолжало оставаться сокращенным тромбиновое время ($P < 0,001$).

Через неделю от начала эксперимента не обнаруживалось различий по сравнению с исходными данными во времени коагуляции, кефалиновом, каолин-кефалиновом и протромбиновом времени (неорондекс, полиглюкин). Это свидетельствовало о нормализации процесса протромбиназо- и тромбинообразования. Тромбиновое время не отличалось от исходного уровня лишь у животных с компенсацией кровопотери радиационно-модифицированным декстраном, нормализовывалась концентрация фибриногена в плазме крови.

И, наконец, к 11 -15 суткам после проведения инфузионной терапии кровезаменителем неорондекс не было установлено достоверных отклонений от физиологического уровня показателей, характеризующих протромбиназо- и тромбинообразование. В то же время при изоволемической коррекции острой массивной кровопотери полиглюкином даже спустя две недели от начала эксперимента не происходило нормализации тромбинового времени.

Таким образом, проведенные исследования показали, что инфузии неорондекса при острой кровопотере снижают патологическую гиперкоагуляцию, нормализуют протромбинообразование и тромбинообразование, блокируют развитие гиперкоагуляционной стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Острая 60% от объема циркулирующей крови кровопотеря вызывает глубокие изменения в свертывающей системе крови, соответствующие гиперкоагуляционной фазе ДВС крови. Активация системы гемостаза, направленная в сторону гиперкоагуляции, обусловлена, очевидно, включением защитных, компенсаторно-приспособительных механизмов для осуществления остановки кровотечения.

После возмещения кровопотери неорондексом или полиглюкином, в раннем постинфузионном периоде (до 4-х часов) наблюдается коагулопатия смешанного генеза: дилуционный эффект факторов свертывающей системы на фоне активированного диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Ко второму-четвертому часу после возмещения кровопотери неорондексом или полиглюкином картина патологической гиперкоагуляции сохраняется. В течении первых суток после инфузий кровезаменителей нормализуется протромбиназо- и тромбинообразование, восстанавливается уровень фибриногена в плазме, но остается повышенной тромбиновая активность.

Возмещение кровезаменителями неорондекс и полиглюкин объема циркулирующей крови, утраченного в результате острой кровопотери, не препятствовало проявлениям гиперкоагуляционных сдвигов и к 3-7 суткам. Подобная реакция системы гемостаза обусловлена, по-видимому, выведением гемокорректоров к этому времени. Повышение уровня фибриногена в данный период возможно связано со способностью продуктов деградации фибриногена - фибринопептидов А, В и Д стимулировать синтез фибриногена. К 15 суткам исследования у собак, которым вводился неорондекс, происходит нормализация всех звеньев гемостаза, что свидетельствует о его способности в экс-

перименте снижать патологическую гиперкоагуляцию, прежде всего за счет регуляции антитромбиновой активности, нормализации протромбиназообразования и фибринолиза. При возмещении же кровопотери полиглюкином сохраняется тенденция к гиперкоагуляции за счет активации протромбиназообразования и снижения антитромбиновой активности. Иными словами, при сравнении лечебной эффективности декстрановых кровезаменителей неорондекса и полиглюкина по коррекции острой кровопотери выявлено преимущество нового, разработанного по усовершенствованной радиационно-химической технологии препарата неорондекс, который способствует быстрой нормализации нарушенных в ходе гемоэксфузии показателей системы гемостаза.