

**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 переливной медицины  
Институт физико-органической химии и радиационной биологии 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.

## **ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛЯ НЕОРОНДЕКС НА КЛЕТОЧНО-ГУМОРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

*Кручинский Н.Г., Остапенко В.А.,  
Тепляков А.И., Гапанович В.Н., Петров П. Т.,  
Громыко Г.М., Новиков Д.В.*  
Могилев, филиал НИИ радиационной медицины

Актуальной задачей современной трансфузиологии является разработка и практическое использование в широкой клинической практике новых кровезаменителей, обладающих целым комплексом свойств от системного гемодинамического до антиадгезивного и антиагрегационного.

В настоящее время разработан отечественный препарат "Неорондекс", отвечающий, по мнению разработчиков, всем указанным требованиям [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния неорондекса на клеточно-гуморальную регуляцию системы гемостаза.

Для достижения поставленной цели было обследовано 24 пациента (ИБС, нарушение мозгового кровообращения, церебральный атеросклероз).

Включение препарата в комплексное лечение проводилось при выявлении нарушений со стороны системы гемостаза и при повышенной концентрации веществ группы "средних молекул" (показатель нарушения микроциркуляции и проявления синдрома эндогенной интоксикации - СЭИ) в плазме крови. Курс лечения препаратом неорондекс составлял 3-5 инфузий, кратность которых определялась изменениями гемостазиологической картины и концентрации средних молекул (СМ).

Состояние системы гемостаза оценивалось с помощью развернутой гемостазиограммы: количество и функциональные свойства (адгезия и агрегация) тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), каолиновое время (КВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена и растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), тромбиновое время (ТВ), спонтанный фибринолиз (СФ), ретракция кровяного сгустка (РКС), активности фибринстабилизирующего фактора (фибриназа) и антитромбина-III (АТ-III), концентрация СМ и показатель гематокрита [1,2].

Исходное состояние системы гемостаза показало активацию ее сосудисто-тромбоцитарного компонента (усиление адгезии и агрегации) и широкий диапазон изменений коагуляционных параметров (повышение концентрации РКМФ, активация ТВ, усиление РКС, снижение активности АТ-III). Отмечается также и значительное увеличение СМ по сравнению с контролем ( $1,01 \pm 0,28$  и  $0,51 \pm 0,03$ , соответственно,  $p < 0,05$ ;  $n=10$ ). Подобная гемостазиологическая картина расценена нами как микроциркуляторный вариант хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови (таблица).

Проведение курса инфузионной терапии препаратом неорондекс способствует улучшению состояния параметров гемостаза (снижение адгезивно-агрегационной активности кровяных пластинок, концентрации РКМФ) и не оказывает отрицательного влияния на коагуляционный компонент гемостаза). Значительное падение концентрации РКМФ после 1-й инфузии вряд ли можно объяснить их протеолитическим метаболизмом, поскольку не исключена возможность эффекта гемодилюции и прямого связывания с активными центрами конформационно-модифицированного декстрана [3].

Обращает на себя внимание состояние гемостаза при повторной инфузии препарата (межинфузионный интервал 24-48 часов): усиливается адгезия ( $28,30 \pm 3,37$ ;  $p < 0,05$ ) и укорачивается АЧТВ ( $46,72 \pm 4,38$ ). Нарастание концентрации РКМФ сочетается почти с двухкратным увеличением содержания СМ ( $2,38 \pm 0,61$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным. Данная отрицательная динамика, на наш взгляд, не связана с активацией сосудисто-тромбоцитарного компонента, а является ответом организма на улучшение состояния микроциркуляции, в результате которого и поступает в кровоток заблокированный пул РКМФ и продуктов протеолиза (СМ). Дополнительным подтверждением сказанного служит интенсивное снижение адгезии и агрегации ( $12,70 \pm 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), прогрессивное падение РКМФ и СМ, тенденция к активации фибринолиза (показатель СФ составил  $21,25 \pm 3,42\%$ ) после 2-й инфузии неорондекса.

Длительное (более 3 инфузий) введение препарата не приводило к развитию негативных эффектов в состоянии системы гемостаза: сохранялись контрольные значения адгезии и агрегации тромбоцитов, снижалась концентрация РКМФ, при этом СМ существенно падали ( $0,95 \pm 0,15$ ;  $p < 0,02$ ) по сравнению со второй инфузией препарата.

Таблица

Изменения показателей гемостазиограммы после курсового применения препарата "Неорондекс"

Показатель гемостазиограммы	1-я инфузия (п-23)		2-я инфузия (п-15)		последняя инфузия (п-13)	
	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО	ДО
1	2	3	4			
тромбоциты ( $1 \times 10^9 / л$ )	190,70 $\pm$ 22,65	201,83 $\pm$ 19,78	178,30 $\pm$ 23,80			
адгезия (%)	39,85 $\pm$ 2,10	37,80 $\pm$ 2,79	33,44 $\pm$ 4,92			
агрегация (с)	9,72 $\pm$ 0,74	11,09 $\pm$ 0,46	12,20 $\pm$ 1,24			
AЧТВ (с)	50,21 $\pm$ 3,75	46,72 $\pm$ 4,38	50,13 $\pm$ 4,74			
КВ (с)	58,46 $\pm$ 4,24	56,27 $\pm$ 5,95	56,20 $\pm$ 5,20			
ГТИ (усл. ед.)	0,98 $\pm$ 0,03	0,96 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,04			
фибриноген (г/л)	2,95 $\pm$ 0,16	2,56 $\pm$ 0,11	2,20 $\pm$ 0,19			
РКМФ (мл/л) нафтол	139,20 $\pm$ 10,71	122,00 $\pm$ 9,37	85,00 $\pm$ 8,24*			
этанол	10,21 $\pm$ 1,79	11,86 $\pm$ 1,65	3,40 $\pm$ 0,78			
протамин	31,38 $\pm$ 2,17	27,86 $\pm$ 3,25	24,50 $\pm$ 1,38			
тромбиновое время (с)	10,00 $\pm$ 0,68	9,57 $\pm$ 0,97	13,80 $\pm$ 0,62			
спонтанный фибринолиз (%)	18,36 $\pm$ 4,21	20,08 $\pm$ 2,38	19,21 $\pm$ 4,22			
PKC (%)	81,57 $\pm$ 5,72	75,37 $\pm$ 3,14	72,25 $\pm$ 3,22			
фибриноза (с)	61,31 $\pm$ 8,24	52,14 $\pm$ 7,26	36,43 $\pm$ 6,52			
гематокрит	0,38 $\pm$ 0,01	0,36 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,01			

Примечание: \* - P &lt; 0,05 между показателями.

Принимая во внимание транзиторный характер изменений концентраций РКМФ и СМ, был проведен корреляционный анализ влияния продуктов протеолиза на состояние параметров гемостаза. Выявлено тормозящее влияние СМ на адгезию кровяных пластинок ( $n=23$ ,  $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ), усиление лизосомальной активности нейтрофильных гранулоцитов ( $r=-0,61$ ;  $p<0,02$ ) и торможение тромбинового времени ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ). Следует отметить, что подобный характер влияния на состояние системы гемостаза присущ РКМФ и продуктам деградации фибрина/фибриногена [2,5]. Полученные связи указывают на существование определенной тождественности СЭИ ДВС крови, общими звеньями патогенеза которых являются ишемия и активация протеолиза [4].

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать некоторые выводы:

1. "Неорондекс" является адекватным кровезаменителем для коррекции проявлений эндогенной интоксикации и ДВС крови путем улучшения состояния микроциркуляции, гемореологии, сосудистотромбоцитарного гемостаза и прямого удаления продуктов паракоагуляции и протеолиза.

2. Транзиторный характер повышения содержания РКМФ и СМ является следствием поступления их заблокированного пула в кровоток.

3. Концентрация растворимых комплексов мономеров фибрина и средних молекул может использоваться для оценки эффективности проводимой трансфузионной терапии препаратом "Неорондекс".

#### Литература

1. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии.- Минск: Беларусь.- 1991.- 302 с.

2. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. и др. "Средние молекулы" - образование и способы определения // Лаб. дело.- 1989.- N 8.- С. 31 - 33.

3. Петров П.Т., Гапанович В.Н., Лапковский Л.П. и др. Особенности структуры и молекулярных свойств кровезаменителя неорондекс как препарата выбора при терапии критических состояний // Эфферентные методы в клинике. Тез. докл. II-й Белорусской конф.- Минск-Могилев.- 1993.- С. 73 - 74.

4. Уманский М.А., Пинчук Л.П., Пинчук В.Г. Синдром эндогенной интоксикации.- Киев: Наукова Думка.- 1979.- 180 с.

5. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы: Пер. с франц.- М.: Медицина.- 1986.- 336 с.