

Л.В. Усенко
Е.Н. Клигуненко
А.А. Криштафор

Днепропетровская
государственная медицинская
академия

ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ. ЧАСТЬ III. ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ ЭМУЛЬСИИ В РЕАНИМАТОЛОГИИ, ТЕРАПИИ И ПСИХИАТРИИ

Ключевые слова:

перфторуглеродные соединения,
плазмозаменитель с
газотранспортной функцией,
лечение.

Резюме. В третьей части обзора приведены сведения об эффективности применения перфторуглеродных соединений и их эмульсий при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы, постреанимационной энцефалопатии, полиорганной недостаточности, острых отравлений, острого инфаркта миокарда, диабетической ангиопатии, вирусного гепатита, СПИДа, лучевой болезни, при абстиненции. Представлены схемы механизмов действия перфторана при постреанимационной энцефалопатии, синдроме системного воспалительного ответа и при инфаркте миокарда. Приведена сводная таблица биологических и клинических эффектов перфторуглеродов и их эмульсий, а также варианты применения перфторуглеродов в чистом виде и в виде эмульсии.

Исследования перфторана (ПФ) как плазмозаменителя нового класса первое время были сосредоточены на изучении эффектов эмульсий перфторуглеродов при хирургической патологии, обусловленной кровопотерей или необходимостью продолжительного сохранения жизнеспособности органов при кардиоплегии и трансплантации. Однако вскоре были выявлены и другие свойства перфторуглеродных эмульсий, что привело к формированию представления о полифункциональности и разносторонности их действия. Вследствие этого все чаще стали появляться сообщения об исследованиях эффективности применения перфторуглеродных соединений (ПФУС) при различных критических и некритических состояниях, не связанных с кровопотерей.

ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ ЭМУЛЬСИИ В РЕАНИМАТОЛОГИИ

Тяжелая черепно-мозговая травма. Впервые в мире перфторуглеродная эмульсия «Флюозол-ДА» была введена в Японии больному, находящемуся в апаллическом состоянии после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Полученная положительная динамика газов крови, хорошая переносимость эмульсии послужили основанием для исследования эффективности и возможности использования ПФ при тяжелой ЧМТ. Клиническим испытаниям, проведенным нами впервые в бывшем СССР, предшествовала экспериментальная работа на животных, в результате которой выявлено противоотечное действие ПФ на головной мозг при введении

его в дозе 5–7 мл на 1 кг массы тела. Согласно последним данным, противоотечный механизм действия ПФ проявляется и при использовании более низких доз — 1–2 мл/кг.

Механизм противоотечного эффекта обусловлен уменьшением отека глиальных клеток головного мозга, предупреждением отека эндотелия мозговых сосудов, увеличением сохранности гематоэнцефалического барьера, нормализацией мозговой гемодинамики. В ходе клинических исследований установлено, что ПФ восстанавливает адренкортикоидную функцию гипофиза, тормозит неспецифические стресс-реализующие системы организма. Это сопровождается качественной перестройкой реакции организма на стресс: адреналовое (гормональное) звено преобладает над норадреналовым (медиаторным) на фоне значительного усиления лимитирующего стресс дофаминергического звена симпатико-адреналовой системы при сохранении ее резервов. Принципиально важным при ЧМТ является преобладание активности лимитирующей стресс серотонинергической системы над реализующей стресс гистаминореактивной системой. Это преобладание способствует более быстрому выходу пострадавших из коматозного состояния и улучшению качества восстановления психических процессов. Кроме того, активация серотонинергической системы способствует нормализации тонуса мозговых сосудов (Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., 1994).

При изучении влияния ПФ на глубину угнетения сознания при ЧМТ мы выявили три варианта

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

выхода из комы: стремительный, плавный и замедленный (Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., 1994). При стремительном выходе из комы сознание восстанавливается в течение 20–30 мин после введения препарата. Быстрое восстановление двигательной и речевой активности сопровождается выраженной ретроградной амнезией на фоне полного восстановления продуктивного контакта. При плавном выходе из комы сознание восстанавливается в течение 3–5 сут после введения препарата с быстрым и качественным восстановлением мыслительных процессов. При замедленном выходе коматозный период продолжался до 10–12 сут с последующим удовлетворительным восстановлением психических функций. Третий вариант выхода из комы наблюдался у больных, которым ПФ вводили в отсроченный на 2–4 сут после травмы период.

Уменьшение продолжительности коматозного состояния, наблюдаемое при инфузии ПФ, вероятно, обусловлено улучшением мозгового кровообращения. Так, под влиянием препарата уже к 5-м суткам у большинства больных за счет увеличения кровенаполнения мозга, уменьшения спазма артерий и венозного застоя нормализуется мозговая гемодинамика, что сочетается с улучшением газового состава крови.

Кроме того, у больных, получавших инфузию ПФ, обнаружено увеличение потребления тканью головного мозга пировиноградной кислоты и лактата, что свидетельствует об улучшении его энергообеспечения, позволяющем повысить функциональную сохранность нейронов. Применение ПФ в комплексе интенсивной терапии тяжелой ЧМТ позволило снизить летальность на 8,3% (Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., 1995).

Постреанимационная энцефалопатия. Результаты, полученные при исследовании влияния ПФ на восстановление функций головного мозга при ЧМТ, способствовали разработке технологии и изучению эффективности применения ПФ при нетравматическом повреждении головного мозга, а именно при постреанимационной энцефалопатии (Усенко Л.В. и соавт., 1986).

Сходство многих звеньев патогенеза ЧМТ и постреанимационной энцефалопатии, в частности наличие отека-набухания головного мозга, фаз ишемии и реперфузии (рис. 1), позволило использовать технологию инфузии низких доз ПФ и при этой патологии. Мы проводили инфузию ПФ в дозе 4–6 мл/кг в первые 6–8 ч после клинической смерти. Установлено, что ранняя инфузия ПФ, так же, как и при ЧМТ, способствует ускоренному выходу больных из коматозного состояния. При исследовании степени ишемически-реперфузионного повреждения нейронов нами отмечено наличие выраженного протекторного эффекта на головной мозг. Это приводит к значительному уменьшению выраженности неврологических осложнений в ранний постреанимационный период. Полифункциона-

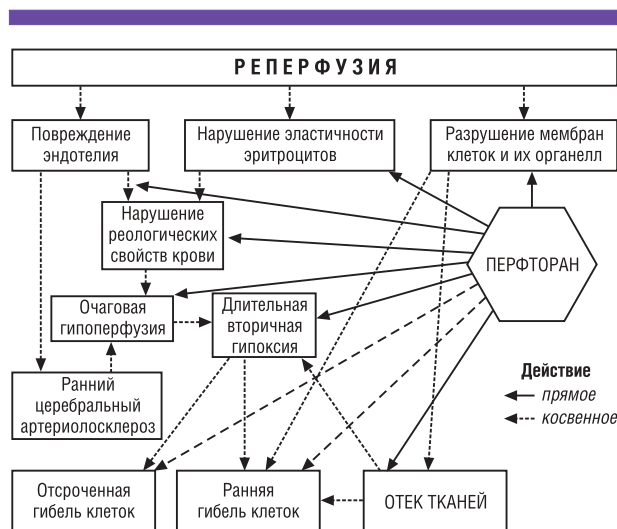


Рис. 1. Механизм предупреждения ранней и отсроченной гибели клеток мозга ПФ

нальное действие ПФ способствует снижению тяжести общего состояния и профилактике полиорганной недостаточности, что приводит к снижению летальности на 6,9% и повышает потенциальную возможность выживания (Усенко Л.В., Криштафор А.А., 1999).

Полиорганная недостаточность. Профилактика полиорганной недостаточности с использованием эмульсий перфторуглеродов является еще одним новым перспективным направлением исследований. В настоящее время проводится изучение эффективности энтерального применения ПФ с учетом современных представлений о патогенезе развития сепсиса и полиорганной недостаточности, а также о роли кишечника как одном из ключевых факторов развития этих состояний (рис. 2).

Согласно разработанной технологии введение предварительно оксигенированного ПФ в желудок через назогастральный зонд проводится в течение 2 дней в дозе 2 мл/кг в сутки. При этом введение оксигенированного ПФ в просвет тонкого кишечника способствует сохранности его барьерной функции за счет повышения интрамукозного pH до безопасного уровня (pH 7,32), восстановления функционального состояния слизистой оболочки кишечника, снижения уровня провоспалительных цитокинов (Усенко Л.В. и соавт., 1999).

Жидкостная вентиляция легких. Острая дыхательная недостаточность при критических состояниях является одним из первых проявлений синдрома полиорганной недостаточности. Именно поэтому ее профилактика и лечение являются основными задачами борьбы с сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности. Уникальные свойства эмульсий перфторуглеродов уже в самом начале исследований способствовали появлению и развитию идеи жидкостной вентиляции легких (ЖВЛ) как метода ликвидации дыхательной недостаточности.

Одним из классических экспериментов, доказывающих как наличие самой газотранспортной функ-



Рис. 2. Механизмы действия ПФ при его локальном применении в условиях гепатоспланхической ишемии

ции перфторуглеродов, так и возможность жидкостной вентиляции легких, является погружение в раствор перфторуглеродов лабораторной мыши. В подобном эксперименте L.C. Clark, F. Gollan (1966) доказали, что при полном погружении животных в раствор ПФУС наблюдается удовлетворительная оксигенация животных. Однако животные не могут длительное время «дышать» даже такой жидкостью. Это связано с затратой больших физических усилий на осуществление дыхательного акта из-за высокой вязкости и плотности жидкой среды. Дальнейшее развитие этой идеи привело к созданию концепции принудительной ЖВЛ. Была продемонстрирована принципиальная возможность осуществления длительной ЖВЛ ПФУС, в условиях которой обеспечивается эффективная оксигенация крови и утилизация CO₂ без серьезных изменений ультраструктуры легочной ткани.

Дальнейшие исследования были посвящены поиску идеальной жидкости, обладающей биологической инертностью, минимальной вязкостью и способностью быстро элиминироваться из организма. Этим требованиям более всего отвечает перфтороктилбромид (ПФОБ), на основе которого в США создан препарат для ЖВЛ — LiquiVent.

В настоящее время существуют два вида ЖВЛ: тотальная (ТЖВЛ) и частичная (ЧЖВЛ) (Hirshl R.V.

et al., 1996). Впервые ТЖВЛ в клинике была применена в США у недоношенных новорожденных, у которых терапия экзогенным сурфактантом не давала эффекта. В результате было получено увеличение комплайенса легких и улучшение газообмена (Greenspan J.S. et al., 1989; 1990). Однако при ТЖВЛ предполагается использование специальной техники, представляющей собой принципиально новый класс устройств, которые позволяют проведение ТЖВЛ при незначительном давлении на вдохе и без отрицательного влияния на сердечный выброс (Curtis S.E. et al., 1990, 1991; Fuhrman B., 1990; Фурман Б., 1997).

При проведении ЧЖВЛ легкие заполняются ПФУС в объеме, равном функциональной остаточной емкости (до 30 мл/кг), затем осуществляется газовая вентиляция обычным респиратором (Fuhrman B. et al., 1991). Впервые в клинических условиях ЧЖВЛ была применена у 13 новорожденных с болезнью гиалиновых мембран, а также у 10 детей и 9 взрослых с острым респираторным дистресс-синдром (ОРДС), летальный исход у которых прогнозировался в 100% случаев. В результате удалось спасти 67% новорожденных и 80% детей с ОРДС. В группе взрослых 7 человек жили 28 дней, у них наблюдалась положительная динамика легочной патологии и в последующие дни смерть наступила от внелегочных причин (сепсис, травма, онкопатология).

Наибольшее распространение получила технология ЧЖВЛ предварительным оксигенированным ПФ во время лаважа трахеобронхиального дерева. В отличие от традиционных растворов, применяемых для лаважа, ПФ позволяет сохранить достаточную оксигенацию крови. Несмотря на то что при лаваже ПФ увеличивается вымывание сурфактанта как по данным бронхоскопии, так и по данным рентгенологических исследований, признаков ателектазирования легких не наблюдается (Мороз В.В., 1995).

Такой метод мы применили в комплексе лечения кислотно-аспирационного пневмонита у родильницы. Методика проведения этой манипуляции заключалась во введении 10 мл предварительно оксигенированного ПФ в просвет трахеи через эндотрахеальную трубку каждые 2 ч с экспозицией 15–20 мин и последующим удалением ПФ из просвета с помощью отсоса. Проводившаяся на фоне ЧЖВЛ чрескожная пульсоксиметрия выявила, что даже на фоне самостоятельного дыхания сохраняется достаточная сатурация крови кислородом. ЧЖВЛ с использованием ПФ в течение 10 ч была успешно проведена на экспериментальной модели острого легочного повреждения (Шлапак I.П., Титов I.I., 1999).

Таким образом, применение ЖВЛ ПФУС обеспечивает: длительное поддержание адекватного газообмена в легких; значительное уменьшение числа ателектазированных участков; увеличение ком-

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

плайнса легочной ткани; противовоспалительный эффект, за счет уменьшения степени вовлечения АМФ в процесс выработки свободных радикалов; усиление синтеза и секреции фосфолипидов сурфактанта.

Острые отравления. Еще одним перспективным направлением является изучение эффективности эмульсий перфторуглеродов при лечении острых отравлений. На фоне применения ПФ отмечено улучшение общего состояния при отравлениях метафосом, сероводородом, уксусной кислотой, четыреххлористым углеродом и нейротропными ядами. Клиническое улучшение сопровождается повышением устойчивости эритроцитарной мембраны к повреждающему действию яда, нормализацией тканевого метаболизма, снижением окислительной деструкции белков. У больных, получавших ПФ, как правило, отсутствуют тяжелые дистрофические и некротические изменения в жизненно важных органах. Своевременная коррекция дефицита кислорода, возникшего вследствие реологических и циркуляторных нарушений, а также в результате нарушения проходимости бронхов и функции дыхательных мышц при отравлении метафосом, дает дополнительное время организму для инактивации токсина (Голубев А.М. и соавт., 1997).

При отравлении дихлорэтаном с помощью инфузии ПФ можно снизить интенсивность образования высокотоксичных метаболитов за счет временного снижения активности монооксидазной системы. При этом дихлорэтан, обладающий меньшей токсичностью, чем его метаболиты, дольше циркулирует в сосудистом русле, что способствует его выведению из организма в неизмененном виде (Шилов В.В. и соавт., 1997).

Благодаря сорбционным свойствам ПФ способствует снижению содержания веществ с низкой и средней молекулярной массой, что уменьшает выраженность эндогенной интоксикации. За счет удаления с поверхностей клеток веществ с низкой и средней молекулярной массой ПФ уменьшает адгезию клеток и нормализует микроциркуляцию. Кроме того, ПФ влияет на характер распределения яда в организме, способствуя накоплению его в органах с активными процессами биотрансформации ксенобиотиков и снижению накопления яда в коре головного мозга (Михайлов Г.М. и соавт., 1993; Шилов В.В. и соавт., 1997).

Газообразный хлор вызывает ингаляционные и контактные поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, токсико-химическое воспаление и рефлекторные реакции вследствие раздражения интерорецепторов слизистых оболочек трахеи и бронхов. Нами в лечении токсико-химического воспаления дыхательных путей при остром отравлении хлором ПФ применялся у 8 пострадавших. Согласно разработанной методике ПФ вводили в трахеобронхиальное дерево в виде ингаляции с помощью ультразвукового ингалятора. Доза пре-

парата на одну ингаляцию составляла 0,25 мл/кг. Ингаляции проводили три раза в сутки по 15 мин. В результате проведенной терапии наблюдалось выраженное уменьшение признаков воспаления, кашель стал более продуктивным, лучше отходила мокрота. Имевший место у 4 пациентов интерстициальный отек легких на 3-и—4-е сутки купировался, что подтверждалось данными клинических и рентгенологических исследований (Усенко Л.В. и соавт., 1998).

Липофильность перфторуглеродной эмульсии дала возможность применять ПФ в медицине критических состояний, а именно — в лечении жировой эмболии. Однако сведений о клиническом применении перфторуглеродов при этой патологии мы не встречали. В отдельных статьях лишь указывается на такую возможность (Мороз В.В., Крылов Н.Л., 1999).

ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ ЭМУЛЬСИИ В ТЕРАПИИ

Острый инфаркт миокарда. Возможность улучшения доставки кислорода к миокардиоцитам за счет уникальных свойств эмульсий перфторуглеродов способствует не только появлению новых технологий кардиоплегии, но и разработке методики купирования острой коронарной ишемии при инфаркте миокарда. Воздействие на гемический уровень транспорта кислорода является принципиально новым подходом к проблеме оптимизации кислородного обеспечения организма при инфаркте миокарда.

Нами изучено влияние ПФ на клиническое течение острого инфаркта миокарда, размер зоны некроза сердечной мышцы и параметры кислородного режима (Усенко Л.В. и соавт., 1997). Результаты этих исследований свидетельствуют, что внутривенная инфузия ПФ в дозе 4–5 мл на 1 кг массы тела на фоне комплекса общепринятой интенсивной терапии позволяет уменьшить размер зоны некроза за счет кислородного обеспечения миокарда и уменьшения ишемии в поврежденной зоне (увеличение объема сохраненного миокарда у больных, получавших ПФ, составило $15,06 \pm 5,40\%$ от прогнозируемого поражения против $6,60 \pm 2,31\%$ в контроле). Под влиянием ПФ стабилизация кислородного режима происходила на 1 нед раньше, чем при традиционной терапии, что вместе с другими факторами является профилактикой осложнений острого инфаркта миокарда. Применение ПФ у больных с острым инфарктом миокарда устраняет болевой синдром, повышает компенсаторные возможности гемического компонента транспорта кислорода и защищает систему эритрона от стрессовых воздействий путем перевода эритроцитов на более выгодный функциональный режим. Обобщенная схема механизма действия ПФ при остром инфаркте миокарда представлена на рис. 3.



Рис. 3. Механизмы действия ПФ при остром инфаркте миокарда

Диабетическая ангиопатия — еще одна область применения эмульсий перфторуглеродов. Нарушение микрогемодинамики, изменение реологических свойств крови и свойств эритроцитов приводит к развитию выраженных микроциркуляторных нарушений в тканях, сопровождающихся ухудшением тканевого газообмена, снижением толерантности тканей к ишемии. Методика улучшения регионарного тканевого газообмена в ишемизированных нижних конечностях заключается во внутриартериальном введении 100 мл предварительно оксигенированного ПФ, разведенного в 100 мл физиологического раствора (Магомедов С.Н. и соавт., 1997). В результате проведенных исследований было обнаружено повышение напряжения кислорода в тканях, а также лодыжечно-плечевого индекса. Положительный эффект продолжался 24 ч, после чего показатели микроциркуляции сравнялись с контрольными, однако напряжение кислорода в тканях и лодыжечно-плечевой индекс оставались повышенными. Кроме того, у больных отмечалось уменьшение клинических проявлений ишемии конечностей.

Вирусный гепатит. Ликвидация тканевой гипоксии, улучшение реологических свойств крови и мембранопротекторные свойства перфторуглеродов лежат в основе положительного эффекта инфузии ПФ при вирусном гепатите. Результаты исследования, проведенного В.Н. Светловым и В.А. Палагиным (1995) у 48 больных, свидетельствуют, что на фоне применения ПФ статистически достоверно быстрее снижался уровень ферментемии. И хотя в течение 24–48 ч отмечается повышение уровня билирубина, что обусловлено, вероятно, улучшением микроциркуляции и вымыванием билирубина из тканей, в дальнейшем наблюдалось резкое снижение уровня билирубина. Такие же изменения, но с обратным знаком, происходят и с уровнем общего белка. В течение 1-2-х суток отмечено снижение его уровня, обусловлен-

ное, очевидно, увеличением объема перфузируемого сосудистого русла. Впоследствии содержание общего белка в крови повышается, превосходя исходный уровень на 12–20 г/л (Светлов В.Н., Палагин В.А., 1995).

Одним из компонентов инфекционного процесса является антигеннеспецифическая иммуномодуляция, ведущая к развитию вторичного иммунодефицита и вторичной инфекции. Уже в первые годы исследования эмульсий перфторуглеродов было обнаружено, что они не являются индифферентными по отношению к иммунной системе организма. Прежде всего это вызвано депрессией ретикуло-эндотелиальной системы сразу после попадания эмульсии в кровь вследствие захвата ее частиц фагоцитами с выключением последних из процесса естественного фагоцитоза бактерий. Выраженность и продолжительность этой депрессии носит дозозависимый характер. Фаза угнетения сменяется активацией системы макрофагов, что выражается увеличением количества моноцитов в периферической крови, повышением содержания лизоцима в крови и фагоцитарной активности макрофагов (Пятовская Н.И. и соавт., 1993). В иммунокомпетентных органах также наблюдаются фазовые изменения в ответ на инфузию эмульсий перфторуглеродов. После инфузии в этих органах происходят изменения, подобные атрофическим, но затем они сменяются выраженной гиперплазией лимфоцитпродуцирующих зон и увеличением количества антителиобразующих клеток.

Н.Н. Плужников и соавторы (1997) в опытах на белых мышах установили, что внутрибрюшинное введение ПФ в дозе 10 мл/кг приводит к повышению чувствительности животных к брюшнотифозному эндотоксину в течение первых 3 сут в 2 раза, которое сменяется к 7-м суткам повышением резистентности в 10 раз по сравнению с контролем. При искусственном иммунодефиците, вызванном цитостатиками и облучением, введение ПФ в той же дозе способствовало более быстрому восстановлению показателей иммунитета и неспецифической резистентности (Плужников Н.Н. и соавт., 1997).

СПИД. В лаборатории вирусологии Института прикладных исследований МГУ было проведено исследование возможности и эффективности применения ПФ при синдроме приобретенного иммунодефицита. ПФ применяли с целью дезинтоксикации внутривенно капельно в дозе от 4–8 до 30 мл/кг. Курс лечения составлял 1200 мл, разделенных на три введения по 400 мл в течение 1 нед. На протяжении 1 года проводили 4 курса терапии каждые 3 мес. После окончания очередного курса терапии пациенты отмечали «прилив энергии», снижение порога утомляемости, повышение аппетита, нормализацию сна, увеличение массы тела, исчезновение потливости и чувства тяжести в конечностях. Клинически отмечалась стойкая ремиссия кан-

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

дидомикозов без применения специфических противогрибковых препаратов, увеличивалось общее количество лейкоцитов и лимфоцитов. В течение года у пациентов, получавших ПФ, не наблюдалось рецидивов оппортунистических инфекций.

Лучевая болезнь. Иммуномодулирующее действие эмульсий перфторуглеродов проявляется и при радиационном поражении. На фоне применения ПФ у белых мышей, получивших сублетальное рентгеновское облучение в дозе 5,5 Гр, улучшались такие показатели иммунного ответа, как количество антителообразующих клеток в селезенке и титр геммаглобулинов. Кроме того, восстанавливалось количество Т-лимфоцитов, повышалась выживаемость спленоцитов (Железкова Е. В. и соавт., 1997).

ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЕ ЭМУЛЬСИИ В ПСИХИАТРИИ

В основе применения перфторорганических эмульсий в психиатрии лежат современные представления о патогенезе таких довольно распространенных заболеваний, как алкогольный делирий и абстинентный синдром. Этиловый спирт и его метаболиты нарушают метаболизм в тканях, что вызывает цитотоксический эффект, нарушение трансмембранной передачи и микроциркуляции. Накопление шлаков вызывает тканевый ацидоз. Как следствие описанных выше процессов в головном мозге нарушается обмен нейротрансмиттеров.

Частицы эмульсии перфторуглеродов благодаря липотропному и мембранопротекторному действию встраиваются в клеточные мембраны, улучшая трансмембранный перенос. Немаловажное значение имеет и наличие газотранспортной функции у этих соединений. К. Вайчулис и Г. Жукаускас (1997) обследовали 72 больных с алкогольным делирием тяжелой степени, из которых 30 обследуемых находились в сопорозном состоянии, а 42 — в коматозном. Всем больным проводили стандартную интенсивную терапию. Больным, состояние которых в динамике не улучшалось (23 человека) и сохранялось угнетение сознания на уровне комы, комплекс терапии был дополнен внутривенной инфузией ПФ в дозе до 10 мл на 1 кг массы тела. Улучшение состояния отмечено у 59,7% больных. При этом уже после введения первых 5–100 мл стабилизировалась гемодинамика, выход из коматозного состояния сопровождался менее выраженным психомоторным возбуждением и галлюцинациями, чем у больных, не получавших ПФ. У 10 больных сразу после инфузии ПФ сознание прояснилось до уровня продуктивного контакта (Вайчулис К., Жукаускас Г., 1997).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый год в научной литературе появляются сведения о новых направлениях применения

ПФУС. И хотя поиск новых сфер их применения продолжается, основные показания к их использованию в лечебной практике ограничены состояниями, в патогенезе которых присутствуют элементы ишемии и тканевой гипоксии. Обобщенная схема эффектов ПФУС и вариантов их клинического применения представлена в таблице и на рис. 4.

Таблица

Эффекты ПФУС и их эмульсий		
	Биологический	Клинический
Свойства ПФУС	Стимулирует репаративные процессы в клетках	Ранозаживляющее действие
	Обладает сродством к биологическим мембранам	Мембранопротекторное действие
	Изменяет текучесть мембран	
	Экранирует мембраны от повреждающих воздействий	
	Собирает и выделяет вещества с низкой и средней молекулярной массой	Транспорт газов Задержка токсинов в сосудистом русле
	Изменяет функциональную активность комплексов, погруженных в мембрану	
Свойства проксанола (эмульгатора)	Повышает осмотическую резистентность эритроцитов	Улучшает микроциркуляцию
	Предотвращает агрегацию клеток крови и их адгезию с эндотелием сосудов	
	Поддерживает онкотическое давление плазмы крови	
	Оказывает смазывающий эффект на поверхность клеток	
	Уменьшает вязкость крови	
	Оказывает противоопухолевое действие	?
	Оказывает тромболитическое действие	?
Свойства проксанола	Оказывает иммуномодулирующее действие	
	Стимулирует репаративные процессы	Ранозаживляющее действие
	Эмульгирует жиры	Связывает жирорастворимые токсины
		Эмульгирует капельки жира, попавшие в сосудистое русло
	Ингибирует выброс эндогенных катехоламинов	Оказывает стресс-лимитирующее действие
	Модифицирует воротный механизм рецепторов кальциевых каналов	Блокирует медленные кальциевые каналы
	Оказывает положительное (при концентрации $<10^{-5}$) и отрицательное (при концентрации $<10^{-3}$) инотропное действие	
Свойства эмульсии	Повышает поверхностный заряд эритроцитов и их электрофоретическую активность	Улучшает микроциркуляцию
	Уменьшает развитие ишемической контрактуры сердца	Увеличивает коронарный кровоток
	Активация фагоцитоза	Оказывает иммуномодулирующее действие

Интерес к препаратам на основе перфторуглеродов не ограничивается исследованием непосредственного эффекта в острый период при критических и некритических состояниях, при которых применяют эти препараты, но и распространяется на отдаленный период. Оценка качества жизни в отдаленный период у больных, получавших ПФ в комплексе интенсивной терапии при критических состояниях, будет представлена в следующей статье.



Рис. 4. Применение ПФУС и их эмульсий (ОЦК — объем циркулирующей крови, СОПЛ — синдром острого повреждения легких, РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание), СПОН — синдром полиорганной недостаточности

ЛИТЕРАТУРА

Вайчиюлис К., Жукаускас Г. (1997) Перфторан в психиатрии. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 202–215.

Голубев А.М., Магомедов М.А., Далгатов Г.Д., Рагимова Д.М. (1997) Применение эмульсии перфторана для лечения острого отравления метафосом в эксперименте. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 5–9.

Железкова Е.В., Ковеленов А.Ю., Шилов В.В., Плужников Н.Н. (1997) Иммуномодулирующее действие эмульсии перфторана при радиационной патологии. В кн.: Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине. Тез. Всесоюзной науч. конф., 8–9 октября 1997 г., СПб, ВмедА, с. 42–43.

Магомедов С.Н., Аскерханов Г.Р., Голубев А.М., Абусуев С.А. (1997) Опыт применения перфторана в регионарной внутриартериальной терапии критической ишемии у больных сахарным диабетом (предварительное сообщение). В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 196–197.

Михайлов Г.М., Варыханов А.А., Веровский В.Е. и др. (1993) Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований). В кн.: Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 141–144.

Мороз В.В. (1995) Перфторан в профилактике и лечении гипоксии критических состояний. В кн.: Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 189–200.

Мороз В.В., Крылов Н.Л. (1999) Некогда спорные, но сегодня решенные вопросы применения перфторана в клини-

ке. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 25–32.

Плужников Н.Н., Лобзин Ю.В., Ковеленов А.Ю., Железкова Е.В. (1997) Влияние перфторана на течение экспериментальных иммунодефицитов. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 52–61.

Пятавская Н.И., Седова Л.А., Зарембо И.А., Лукина Н.А. (1993) Реактивность системы мононуклеарных фагоцитов в условиях применения эмульсий перфторуглеродных соединений. В кн.: Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. ОНТИ ПНЦ РАН, Пушкино, с. 173–180.

Светлов В.Н., Палагин В.А. (1995) Применение перфторана при осложненных формах вирусного гепатита (предварительное сообщение). В кн.: Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 224–226.

Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н. (1994) Механизмы адаптации при использовании перфторана в лечении тяжелой травмы головного мозга. В кн.: Физико-химические и клинические исследования перфторорганических соединений. Пушкинский научный центр РАН, Пушкино, с. 95–115.

Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н. (1995) Перспективы и возможности использования перфторана в комплексном лечении критических состояний. В кн.: Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). Пушкинский научный центр, Пушкино, с. 173–176.

Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., Петренко В.Г., Воротилицев С.М. (1986) Новые методы профилактики необратимых состояний у больных с постасистолическим синдромом. В кн.: Итоги и перспективы развития современной реаниматологии. Москва, с. 134–135.

Усенко Л.В., Криштафор А.А. (1999) Перфторан в профилактике постреанимационной энцефалопатии. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 76–87.

Усенко Л.В., Мальцева Л.О., Мосенцев М.Ф., Панін А.М. (1999) Застосування перфторану у септичних хворих з гепатоспланхнітичною ішемією і поліорганною недостатністю. В кн.: Екстремальна медицина: алгоритми і стандарти невідкладної допомоги дорослим та дітям. Матеріали конф., 15 жовтня 1999 р., Луганськ. ТОВ «Ельтон-2», Луганськ, с. 138.

Усенко Л.В., Панченко Г.В., Новиков П.П., Царев А.В. (1998) Перфторан в лечении токсико-химического воспаления дыхательных путей при остром отравлении хлором. В кн.: Анестезиология и реаниматология на рубеже XXI века: проблемы, тенденции, перспективы. ОК «Эльбор», Днепропетровск, с. 136–137.

Усенко Л.В., Эстрин А.А., Перцева Т.А., Черкасова О.Г. (1997) Противоишемические эффекты перфторана у больных с острым инфарктом миокарда. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 174–186.

Фурман Б. (1997) Газообмен при использовании перфторуглеродных соединений. В кн.: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс. Тромсё, Архангельск, с. 216–217.

Шилов В.В., Андреева Н.Б., Ширица Н.Н., Глухова Ю.В. (1997) Особенности кинетики жирорастворимых ксенобиотиков при воздействии перфторуглеродов. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 50–61.

Шилов В.В., Плужников Н.Н., Софронов Г.А. (1997) Модификация токсикокинетики и токсикодинамики дихлорэтана с использованием перфторана. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. НПФ «Перфторан», Пушкино, с. 46–52.

Шлапак І.П., Тітов І.І. (1999) Емульсійна вентиляція легень перфтораном при експериментальному синдромі гостро-

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

го ушкодження легень. Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. 2: 2–5.

Clark L.C., Gollan F. (1966) Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science, 152(3720): 1755–1759.

Curtis S.E., Fuhrman B.P., Howland D.F. (1990) Airway and alveolar pressures during fluorocarbon breathing in infants lambs. J. Appl. Physiol., 6: 2322–2328.

Curtis S.E., Fuhrman B.P., Howland D.F., De Francis M., Motoyama E.K. (1991) Cardiac output during liquid (fluorocarbon) breathing in newborn piglets. Crit. Care Med., 19(2): 223–230.

Fuhrman B. (1990) Perfluorocarbon liquid ventilation: the first human trial (editorial, comment). J. Pediatr., 16(1): 73–74.

Fuhrman B.P., Paczan P.R., DeFrancis M. (1991) Perfluorocarbon-associated gas exchange. Crit. Care Med., 19(5): 712–722.

Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubenstein S.D., Shaffer T.H. (1990) Liquid ventilation of human preterm neonates. J. Pediatr., 117: 106–111.

Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubenstein S.D., Shaffer T.H. (1989) Liquid ventilation of preterm baby. Lancet, 2(8671): 1095.

Hirshl R.B., Tooley R., Parent A., Jonson K., Bartlett R.N. (1996) Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. Crit. Care Med., 24(6): 1001–1008.

ПЕРФТОРВУГЛЕЦЕВІ СПОЛУКИ В БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНІ. ЧАСТИНА III. ПЕРФТОРВУГЛЕЦЕВІ СПОЛУКИ ТА ЕМУЛЬСІЇ В РЕАНІМАТОЛОГІЇ, ТЕРАПІЇ ТА ПСИХІАТРІЇ

Л.В. Усенко, О.М. Клігуненко, А.А. Криштафор

Резюме. У третій частині огляду наведені відомості про ефективність застосування перфторвуглецевих сполук та їхніх емульсій при лікуванні тяжкої черепно-мозкової травми, постреанімаційної енцефалопатії, поліорганної недостатності, гострих отруєнь, гострого інфаркту міокарда, діабетичної ангіопатії, вірусного гепатиту, СНІДу, променевої хвороби, при абстиненції. Представлені схеми механізмів дії перфторану при постреанімаційній енцефалопатії, синдромі системної запальної відповіді

і при інфаркті міокарда. Наведено зведену таблицю біологічних і клінічних ефектів перфторвуглеців і їхніх емульсій, а також варіанти застосування перфторвуглеців у чистому вигляді й у вигляді емульсії.

Ключові слова: перфторвуглецеві сполуки, плазмозамінник з газотранспортною функцією, лікування.

PERFLUOROCARBONS IN BIOLOGY AND MEDICINE. PART III. PERFLUOROCARBON COMPOUNDS AND EMULSIONS IN INTENSIVE CARE, INTERNAL MEDICINE AND PSYCHIATRY

L.V. Usenko, Ye.N. Kligunenko, A.A. Christaphor

Summary. In the third part of the review information is given on the efficiency of perfluorocarbons and their emulsions application in the treatment of severe head injury, postastolic encephalopathy, multisystem insufficiency, acute poisonings, acute myocardial infarction, diabetic angiopathy, hepatitis B, AIDS, radiation sickness, abstinence. The schemes of mechanisms of perfloran actions in postastolic encephalopathy, system inflammatory answer syndrome and myocardial infarction are given. The summary table of biological and clinical effects of perfluorocarbons and their emulsions, and also variants of perfluorocarbons application in the pure state and as emulsion is given.

Key words: perfluorocarbons, gas-carrying blood substitutes, treatment.

Адрес для переписки:

Усенко Людмила Васильевна
49027, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9
Днепропетровская государственная медицинская академия

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Современные концепции по применению ряда иммуномодулирующих препаратов для лечения рассеянного склероза

Correale J., Cristiano E. (2001) Current concepts on the use of some immunomodulatory drugs in the treatment of multiple sclerosis. Medicina (B Aires), 61(4): 470–480.

Результаты биотехнологических исследований и понимание иммунопатогенеза рассеянного склероза (РС) способствовали прогрессу в лечении этого заболевания. В настоящее время используют различные препараты, модифицирующие течение заболевания, такие, как интерферон бета-1а, интерферон бета-1б и глатирамер ацетат (glatiramer acetate). Принимать решение о начале лечения и выбирать препарат следует индивидуализировано, с учетом тяжести и активности заболевания, сопут-

ствующей патологии, побочных эффектов препаратов, образа жизни и предпочтений пациента. Эффективность указанных препаратов была оценена при проведении клинических испытаний с различными дизайном, популяциями пациентов, исходными и методами статистического анализа. В связи с этим прямое сравнение эффективности этих препаратов опасно. В статье приведен обзор результатов основных испытаний с применением бета-интерферонов и глатирамер ацетата для лечения РС, а также рекомендации по их адекватному использованию. Ряд выполняемых в настоящее время исследований и запланированные клинические испытания помогут определить роль этих препаратов в лечении РС на разных стадиях заболевания.