

Министерство обороны Российской Федерации  
Главное военно-медицинское управление  
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНОЙ ЭМУЛЬСИИ "ПЕРФТОРАН"  
В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ  
ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И МИКСТ-  
ГЕПАТИТОВ**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург  
2003

**СОДЕРЖАНИЕ**

Аннотация

Введение

1. Патогенетические особенности тяжелых форм острого вирусного гепатита В
2. Фармакологическая характеристика перфторана
  - 2.1. Состав и условия хранения
  - 2.2. Фармакологические свойства
3. Экспериментальное обоснование применения перфторуглеродных соединений при тяжелых формах гепатитов
4. Применение перфторана у больных тяжелыми формами острого вирусного гепатита В
5. Механизм лечебного эффекта перфторана при тяжелых формах вирусного гепатита В

6. Оптимальная схема введения перфторана в комплексной интенсивной терапии больных тяжелыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов

Заключение

Список использованной литературы

В методических рекомендациях экспериментально обоснована и клинически подтверждена целесообразность применения перфторуглеродного кровезаменителя перфторан для лечения больных тяжелыми формами вирусного гепатита В.

Разработаны показания и противопоказания, схемы интенсивной терапии пациентов вышеуказанной категории с применением перфторана.

Рекомендации предназначены для врачей инфекционистов, реаниматологов, трансфузиологов, иммунологов, клиницистов различного профиля, использующих перфторан в клинической практике, а также для использования в учебном процессе кафедр инфекционных болезней, реаниматологии, клинической фармакологии и иммунологии.

Методические рекомендации утверждены начальником ВМедА Заслуженным деятелем науки РФ членом-корреспондентом РАМН доктором медицинских наук профессором генерал-лейтенантом медицинской службы Б.В.Гайдаром в 2003 г.

В подготовке Методических рекомендаций принимали участие Заслуженный деятель науки РФ член-корреспондент РАМН доктор медицинских наук профессор генерал-майор медицинской службы Ю.В.Лобзин, доктор медицинских наук полковник медицинской службы А.Ю.Ковеленов, кандидат медицинских наук майор медицинской службы Д.А.Гусев, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник А.Н.Михальцов, А.Н.Малков.

Рецензент – академик РАМН доктор медицинских наук профессор Г.А.Софронов.

## АННОТАЦИЯ

Перфторуглеродный кровезаменитель «Перфторан» применен в комплексной интенсивной терапии 79 больных с тяжелой формой вирусного гепатита В в качестве полифункционального патогенетического средства. Препарат применялся по схеме: внутривенно 400 мл 1-2 раза в сутки в течение 2-6 дней (800-2400 мл на курс).

Установлены иммуномодулирующие, антиоксидантные, мембраностабилизирующие и дезинтоксикационные свойства препарата.

Иммуномодулирующий эффект препарата проявился в его влиянии на функциональную активность макрофагов, снижение чрезмерной секреции ими провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Антиоксидантные свойства установлены на основании значимого влияния перфторана на снижение активности прооксидантных факторов (миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов) и стимуляции антиоксидантных (каталазы, ГФДГ, восстановленного глутатиона в эритроцитах). Мембраностабилизирующие свойства препарата проявились в увеличении стойкости мембран эритроцитов к перекисному гемолизу и улучшении их реологических показателей (деформируемости и вязкости). Дезинтоксикационный эффект явился следствием влияния перфторана на снижение содержания среднемолекулярных пептидов в плазме и на эритроцитах венозной крови.

Перфторан оказал существенное влияние на динамику основных клинико-биохимических показателей у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В, а также течение и исходы заболевания.

В итоге под влиянием перфторана отмечено значимое сокращение сроков лечения больных тяжелой формой вирусного гепатита В и микст-гепатитов (В+С) в отделении интенсивной терапии и стационаре в целом.

На основании проведенных исследований новый метод патогенетической терапии тяжелых форм вирусных гепатитов рекомендован для широкого применения в лечебных учреждениях военного и гражданского здравоохранения.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на крупные достижения в области изучения вирусных гепатитов, в этой проблеме остается еще много нерешенных вопросов. Среди них один из самых важных – вопрос профилактики и лечения острой печеночной недостаточности (ОПН). Летальность при печеночной коме

остаётся стабильно высокой, в среднем около 80 %. Известно, что наиболее частыми причинами ОПН являются тяжелые формы вирусных гепатитов, в первую очередь гепатита В (ВГВ), а также токсические поражения печени.

Основными направлениями патогенетической терапии при ОПН были и остаются методы неспецифической дезинтоксикации, замещения нарушенных функций печени, коррекции метаболических нарушений. В последние десятилетия проблема патогенеза ОПН интенсивно изучается. На этой основе предложены новые методы терапии этого критического состояния, такие как гипербарическая оксигенация, экстракорпоральная детоксикация и пр. Однако до настоящего времени проблема прогнозирования и лечения ОПН остаётся одной из сложнейших в современной медицине, далекой от своего разрешения.

Экспериментальные и клинические исследования, выполненные на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии, позволили обосновать целесообразность применения новых средств патогенетической терапии тяжелых форм вирусных гепатитов – перфторуглеродных соединений.

Эти вещества известны в медицине как основа для создания кровезаменителей с газотранспортной функцией, благодаря способности растворять в себе большие объемы газов. В Российской Федерации с 1996 года разрешено клиническое применение первого из препаратов этой группы – «Перфторана».

За последние годы накоплен обширный клинический опыт применения перфторана в качестве кровезаменителя (более 2000 больных). Установлено, что препарат обладает рядом свойств, которые могут благоприятно отразиться на течении инфекционного процесса, в том числе при вирусных гепатитах. Иммуномодулирующие, кислородтранспортные, антиоксидантные, реологические и дезинтоксикационные свойства перфторана открывают новые возможности применения его для совершенствования патогенетической терапии инфекционных больных.

## **1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В**

Классификация острых вирусных гепатитов (ОВГ) строится на основе выделения клинической формы, степени тяжести и характера течения

заболевания. Если критерии клинической формы (манифестная – бессимптомная) и характера течения (острое – затяжное) определены достаточно конкретно, то в клинической практике до настоящего времени нет единых подходов к оценке степени тяжести ОВГ.

В зарубежной гепатологии разделение ОВГ по степеням тяжести вообще не применяется и употребляется термин «самоограничивающийся» (self-limited) острый гепатит. Отдельно выделяются холестатические и фульминантные формы.

В Российской Федерации ныне действующим приказом Министра здравоохранения СССР 1989 г. № 408 «О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране» определены три степени тяжести ОВГ: легкая, среднетяжелая и тяжелая, критериями разграничения которых являются клиничко-лабораторные показатели. Из клинических проявлений болезни наибольшую значимость имеют симптомы общей интоксикации, выраженность желтухи, геморрагический синдром, явления энцефалопатии; из лабораторных – уровень билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), холестерина в сыворотке крови, протромбиновый индекс, сулемовый титр.

В некоторых классификациях для объективизации оценки как состояния больного, так и тяжести заболевания в целом используются конкретные цифровые показатели некоторых лабораторных исследований: билирубина, протромбинового индекса, холестерина и т.д. Однако следует признать, что эти критерии весьма условны, и строгой корреляции между ними и тяжестью течения болезни нет. Наиболее информативными являются показатели свертывающей системы крови и гипербилирубинемия в сочетании с высоким цитолизом.

Кроме тяжести состояния больного ОВГ, которая определяется ежедневно, в отечественных классификациях выделяется еще форма тяжести болезни, определяемая по тяжести состояния и длительности патологического процесса.

Фульминантная форма рассматривается как особо тяжелая форма течения ОВГ, характеризующаяся развитием острой печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии.

Патогенез вирусного гепатита В (ВГВ) имеет ряд принципиальных отличий от патогенеза других вирусных гепатитов, достаточно изученных на сегодняшний день (А, С, Е). Многократно подтверждено, что вирус гепатита В не имеет прямого цитопатического действия, его повреждающее действие на печень иммуноопосредовано. Поэтому течение инфекционного процесса при вирусном гепатите В в наибольшей степени зависит от силы иммунного ответа макроорганизма, генетически предопределенной или модифицированной под влиянием внешней среды. Согласно этому положению слабый иммунный ответ соответствует легкому, а сильный – тяжелому течению ВГВ.

Причинные механизмы фульминантных форм ВГВ, при которых развивается массивный некроз гепатоцитов, в том числе и не инфицированных вирусом, до конца не ясны. Однако большинство авторов

сходятся во мнении, что и в этом процессе главенствующую роль играют не особенности возбудителя или характер заражения, а индивидуальные особенности ответной реакции организма на инфекцию.

Клинические исследования, выполненные на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии, показали, что тяжелые формы вирусного гепатита В отличаются следующими патогенетическими особенностями:

1) инфекционный процесс характеризуется гипериммунным ответом на внедрение вируса. В динамике заболевания наблюдается существенное снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови, особенно цитотоксических клеток (CD8). Количество натуральных киллеров (CD16) достоверно снижено в крови уже с первых дней желтушного периода заболевания. Это снижение обусловлено, по-видимому, концентрацией Т-лимфоцитов и естественных киллеров в печени, куда они мобилизуются организмом для уничтожения инфицированных гепатоцитов. Массовое сосредоточение в печени этих клеток может явиться причиной аутоиммунных повреждений. Вместе с этим отмечается увеличение в крови клеток с «активационными маркерами» (CD25, HLA-DR), возрастание функциональной активности Т-лимфоцитов (по данным реакции торможения миграции лейкоцитов - РТМЛ) и макрофагов (по увеличению сывороточных концентраций цитокинов макрофагальной природы: фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ) - 1, 8).

Наряду с выраженностью изменений клеточного звена в иммунном ответе у больных с тяжелым течением ВГВ изначально максимально представлена гуморальная составляющая, о чем свидетельствуют достоверное повышение количества В-лимфоцитов (CD20), сывороточной концентрации ИЛ-6, максимальные концентрации иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и потребление С3-компонента комплемента.

В пользу наличия гипериммунного ответа при тяжелом течении острого вирусного гепатита В свидетельствовал факт достоверного сокращения продолжительности периода НВs-антигемии у больных данной категории. Так, у большинства больных с развитием ОПН НВsAg исчезал из крови в первые 5-7 дней наблюдения.

2) при тяжелых формах ВГВ регистрируется максимальная активность миелопероксидазы (МП) нейтрофильных гранулоцитов, отражающая таковую в клетках Купфера. В то же время наблюдается наиболее выраженное, по сравнению с другими формами, снижение показателей антиоксидантной защиты в эритроцитах крови: активности каталазы (К), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ), ферментов глутатионового цикла:

глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП) и восстановленного глутатиона (GSH). На основании полученных данных можно говорить об относительной или абсолютной недостаточности антиоксидантной системы (АОС) у больных тяжелыми формами ВГВ, в результате чего наблюдается чрезмерное повышение концентрации в крови токсичных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) и повреждение клеточных мембран (снижение стойкости эритроцитов к перекисному гемолизу).

3) нарушение физиологического состояния клеточных мембран обнаруживается и при исследовании реологических свойств эритроцитов. У больных с тяжелым течением ВГВ регистрируются минимальные показатели деформируемости и максимальные – вязкости эритроцитов, что, очевидно, отражается на процессах микроциркуляции и газообмена в тканях.

4) тяжелые формы ВГВ характеризуются значительным уровнем эндогенной токсемии, определяемой по накоплению в биологических средах организма неспецифических маркеров токсемии – среднемолекулярных пептидов (СМП). У больных с тяжелым течением гепатита регистрируются максимальные концентрации СМП в плазме крови, эритроцитах и моче. Вместе с тем в динамике заболевания наряду с увеличением содержания СМП в плазме крови и моче наблюдается снижение их содержания на мембранах эритроцитов, что еще раз подтверждает значительные повреждения клеточных биомембран у больных данной категории.

Следует подчеркнуть, что наиболее выраженные изменения исследованных нами лабораторных показателей отмечены у пациентов в случаях осложненного течения ВГВ с развитием ОПН.

## **2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРФТОРАНА**

### **2.1. Состав и условия хранения**

Перфторан – 10 % по объему эмульсия на основе перфторорганических соединений (перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина), стабилизированная 4% поверхностно-активным веществом - проксанолом 268 при среднем размере частиц эмульсии - 0,03 - 0,15 мкм, имеющая следующий электролитный состав (г/л): натрия хлорида - 6,0; калия хлорида - 0,39; магния хлорида - 0,19; натрия гидрокарбоната - 0,65; натрия фосфата однозамещенного - 0,2; глюкозы - 2,0. Осмолярность — 280-310 мосм/л; рН - 7,2-7,8. Кислородная емкость эмульсии при  $pO_2 = 760$  мм рт.ст.,  $t^\circ = 20^\circ C$  – 7 об %. Выпускается во флаконах по 100, 200, 400 мл для внутривенного введения.

Препарат следует хранить при температуре от  $-4^{\circ}\text{C}$  до  $-18^{\circ}\text{C}$ . Срок хранения 3 года. В размороженном виде в холодильнике при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  препарат можно хранить не более 2-х недель. Рекомендуется самопроизвольная разморозка препарата при комнатной температуре (позволяется 5-кратная заморозка/разморозка). После разморозки препарат необходимо осторожно взболтать до полной однородности состава.

Препарат непригоден к использованию в случае: расслоения эмульсии (даже после взбалтывания), при помутнении эмульсии (до молочного цвета), появлении осадка (прозрачные маслянистые капли на дне флакона).

Запрещается хранить перфторан при температуре ниже  $-18^{\circ}\text{C}$ , размораживать перфторан при температуре выше  $+35^{\circ}\text{C}$ .

## 2.2. Фармакологические свойства

Разработчики препарата - научно-производственная фирма «Перфторан», Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Производитель – НПО «Перфторан» (г. Пущино, Московской обл.) В инструкции по применению перфторана приводятся следующие фармакологические свойства препарата: реологическое, противоишемическое, гемодинамическое, диуретическое, мембраностабилизирующее, кардиопротекторное и сорбционное.

После внутривенного введения перфторуглероды - основные компоненты препарата - в организме не метаболизируются, выводятся через легкие. Период полувыведения из кровеносного русла составляет около 24 часов.

Согласно инструкции разработчиков, перфторан применяется в качестве плазмозамещающего средства с газотранспортной функцией при: острой и хронической гиповолемии (травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и постоперационной гиповолемии), нарушении микроциркуляции, изменении тканевого газообмена и метаболизма (септическом состоянии, нарушении мозгового кровообращения, отравлении, жировой эмболии), противоишемической защите донорских органов, кардиоплегии, регионарном и местном применении.

Максимальная разовая доза препарата — 30 мл/кг. Повторно препарат можно вводить в той же дозе 3 раза с интервалом 1- 4 дня. Для повышения оксигенационного эффекта в процессе терапии целесообразна подача больному через носовой катетер 40-60 % кислородо-воздушной смеси.



### **3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ГЕПАТИТОВ**

Реакция со стороны системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), особенно печеночной ее фракции, имеет огромное значение в патогенезе воспаления, развивающегося в печени при ВГВ. Степень выраженности мезенхимально-воспалительного и цитолитического синдромов напрямую связана с реактивностью печеночных макрофагов, поскольку активированные макрофаги становятся центральной фигурой иммунного процесса в печени.

В двух сериях экспериментов на мышах выявлена фазность влияния ПФ на реактивность СМФ. В течение 3 сут после введения препарата в дозе 10 мл/кг наблюдалось ее снижение, проявляющееся замедлением фагоцитоза молекул эндотоксина и частичек туши. Затем наступала фаза стимуляции, прослеживаемая до 6 сут после введения препарата.

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что ПФ можно использовать в качестве средства, модулирующего активность печеночных макрофагов.

С целью установления возможности применения ПФ в клинике у больных вирусным гепатитом В исследовано его влияние на течение экспериментальной модели гепатита, близкой по своим патогенетическим механизмам состоянию, развивающемуся при вирусном гепатите В у людей.

Для исследований была выбрана модель на крысах, суть которой заключается в воздействии разрешающей сублетальной дозы эндотоксина на пике активации клеток Купфера культурой *R.acnes* – классического стимулятора СМФ. В результате происходит гиперактивация печеночных макрофагов с повреждением гепатоцитов провоспалительными реагентами макрофагальной природы.

Исследовали протективное действие ПФ с его введением в дозе 10 мл/кг за одни сутки до эндотоксина и лечебное - с введением препарата на фоне развившегося гепатита однократно и трехкратно.

Эффективность препарата оценена по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови животных.

Предварительное введение ПФ практически предотвращало развитие тяжелого гепатита, а лечебное воздействие существенно снижало его тяжесть.

Исследования, проведенные на животных, послужили экспериментальным обоснованием клинических испытаний терапевтической эффективности ПФ у больных тяжелыми формами ВГВ.

#### **4. ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В**

Исходя из патологического каскада развития тяжелой формы ВГВ, вырисовываются необходимые направления патогенетической терапии больных с данной нозологией.

Гипериммунный ответ макроорганизма предполагает применение иммуносупрессивных средств, в качестве которых уже давно используются глюкокортикостероиды (ГКС). Однако отношение к ГКС у врачей неоднозначно. В последнее время под влиянием зарубежных веяний коллективное врачебное мнение склоняется в пользу отказа от их применения при лечении тяжелых форм ВГВ. Препараты группы антиоксидантов и мембраностабилизаторов в рекомендуемых схемах представлены весьма скромно: кверцетин, рибоксин, цитохром С, эссенциальные фосфолипиды, витамин Е, которые нельзя назвать средствами интенсивной терапии. Некоторые из них отнести к вышеназванной группе можно лишь условно. Основной упор в терапии больных тяжелыми формами ВГВ делается на дезинтоксикацию (гемодилуция, энтеросорбция, эфферентные методы, ксенопечень и т.д.) и восполнение факторов свертываемости крови.

Длительные сроки лечения, сохраняющаяся последние годы на неизменном уровне летальность требуют поиска новых патогенетических подходов в терапии больных данной категории.

Новый подход должен был вобрать в себя средства и методы, нацеленные на все звенья патогенеза тяжелых форм ВГВ, т.е. сочетать иммуномодулирующее, антиоксидантное, мембраностабилизирующее и дезинтоксикационное направления.

Клинические исследования, выполненные на следующих клинических базах: 442 Окружной военный клинический госпиталь им. З.П.Соловьева, Санкт-Петербургский городской гепатологический центр, Городская инфекционная больница № 30 (Санкт-Петербург), Республиканская инфекционная больница (г. Ижевск) под руководством члена-корреспондента РАМН профессора Ю.В.Лобзина, показали высокую лечебную эффективность перфтор-углеродного кровезаменителя перфторана при лечении больных тяжелыми формами острого вирусного гепатита В и микст-гепатитов.

Включение перфторана в комплексную терапию больных тяжелыми формами ВГВ, не осложненных ОПН, сказалось на достоверном сокращении продолжительности основных синдромов заболевания: интоксикации, желтухи, гепатомегалии. У больных с ОПН под влиянием препарата значительно реже развивались нарушение сознания, уменьшение размеров печени, лихорадка, анорексия и рвота.

Инфузии перфторана приводили к достоверно более быстрому снижению содержания билирубина и активности АлАТ в сыворотке крови больных, которым вводился препарат.

Установлены иммуномодулирующие свойства перфторана, которые выразились в его влиянии на более быстрое снижение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с тяжелым течением ВГВ: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Учитывая, что основными продуцентами данных цитокинов являются макрофаги, эффект препарата связан, по-видимому, с его влиянием на функциональную активность макрофагов.

Лечебное применение перфторана сопровождалось отчетливым антиоксидантным действием - снижением активности миелопероксидазы в нейтрофилах и стимуляцией факторов антиоксидантной защиты эритроцитов (каталазы, глутатионредуктазы, восстановленного глутатиона). Таким образом, препарат проявил свои антиоксидантные свойства как посредством снижения активности прооксидантных факторов, так и стимуляции антиокислительных. При этом по времени раньше, уже с третьих суток, отмечен первый эффект, но он был кратковременным. Второй эффект становился заметным, начиная с 6 суток после введения, но был более длительным. Суммируясь, антиоксидантные эффекты перфторана выразились в достоверном снижении сывороточных концентраций вторичных продуктов липопероксидации (малонового диальдегида) и повышении стойкости эритроцитов к перекисному гемолизу.

Под влиянием перфторана отмечены значимые изменения деформируемости и вязкости эритроцитов. Увеличение деформируемости и уменьшение вязкости эритроцитов свидетельствовало об улучшении реологических свойств крови под влиянием препарата. Наиболее выраженный эффект наблюдался на фоне введения перфторана (3-и сут наблюдения), однако значимое влияние сохранялось на протяжении всего времени циркуляции эмульсии в кровеносном русле (до 6 сут).

При исследовании влияния перфторана на маркеры эндогенной токсемии – содержание среднемолекулярных олигопептидов в биологических средах, отмечено более быстрое удаление олигопептидов из плазмы крови и эритроцитов вместе с уменьшением их выделения с мочой.

Таким образом, были установлены факты иммуномодулирующего, антиоксидантного, реологического и дезинтоксикационного действия перфторана у больных с тяжелым течением ВГВ.

В конечном итоге включение перфторана в схему интенсивной терапии больных с тяжелыми формами ВГВ позволило достоверно сократить длительность лечения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре в целом.

## **5. МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ПЕРФТОРАНА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В**

Поскольку повреждающее действие на печень вируса гепатита В иммуноопосредовано, течение инфекционного процесса и степень тяжести заболевания при вирусном гепатите В в наибольшей степени зависят от силы иммунного ответа макроорганизма, генетически предопределенной или модифицированной под влиянием внешней среды.

Фагоцитоз частиц эмульсии перфторана снижает функциональную активность системы мононуклеарных фагоцитов, предотвращая гиперактивацию печеночных макрофагов, которая сопровождает тяжелое течение вирусного гепатита В. Этот эффект выражается в снижении сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов макрофагальной природы. Снижение секреции макрофагами ключевых цитокинов-индукторов под влиянием перфторана способствует ослаблению чрезмерной интенсивности клеточных и гуморальных реакций иммунитета.

С напряженностью иммунного ответа организма тесно связаны процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наиболее вероятно, что реакции фагоцитарной и иммунологически опосредованной цитотоксичности реализуются через активацию ПОЛ. Известно, что перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот является универсальным механизмом повреждения биологических мембран, в том числе клеток печени.

Активация антиоксидантной системы с помощью перфторана способствует ускорению репаративных процессов в печени.

Растворение перфторуглеродов, входящих в состав перфторана, в липидном слое оболочки эритроцитов, за счет чего их мембрана становится более текучей, пластичной, менее вязкой, способствует улучшению реологических свойств крови под влиянием препарата. Вместе с этим введение перфторана в кровоток уменьшает вязкость системы «кровь+перфторан» в целом.

Внедрение перфторуглеродных компонентов эмульсии в фосфолипидный слой клеточной мембраны эритроцитов способствует также вытеснению из нее молекул среднемолекулярных пептидов – маркеров эндогенной токсемии. В результате «разгрузки» эритроцитов увеличивается концентрация олигопептидов в плазме и выделение их с мочой, т.е. имеет

место дезинтоксикационный эффект. Очищение мембран эритроцитов от токсичных продуктов под влиянием перфторана благотворно сказывается, вероятно, и на их реологических свойствах.

## **6. ОПТИМАЛЬНАЯ СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ПЕРФТОРАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И МИКСТ-ГЕПАТИТОВ**

Перфторан не заменяет традиционных средств терапии тяжелых форм вирусного гепатита В и микст-гепатитов: глюкокортикостероиды, препараты крови (плазма, альбумин), эфферентные методы, гипербарическая оксигенация. Препарат способен повышать их эффективность при включении его в комплексную интенсивную терапию больных данной категории.

Эффект препарата наиболее выражен при использовании его в ранние сроки, до появления у больного признаков острой печеночной недостаточности. Поэтому показаниями к назначению перфторана при лечении больных острым ВГВ является развитие у больного тяжелого состояния, диагностированного на основании традиционных клинико-биохимических критериев, таких как: подъем содержания билирубина в сыворотке крови выше 300 мкмоль/л при нарастающем цитолизе; снижение протромбинового индекса ниже 50%, независимо от уровня билирубина; появление клинических признаков геморрагического синдрома или энцефалопатии, независимо от уровня билирубина и протромбинового индекса.

Необходимо отметить, что не при всех вариантах течения ВГВ перфторан эффективен. Нами не отмечено эффекта препарата у больных с холестатическими формами заболевания. Эти формы характеризуются высокой билирубинемией с явлениями холестаза (кожный зуд, повышение активности щелочной фосфатазы, содержания холестерина в сыворотке крови) при слабо выраженном цитолизе. По нашему мнению назначение перфторана в этих случаях патогенетически не обосновано. Холестатические формы ВГВ в отличие от тяжелых, в том числе тяжелых с холестатическим компонентом, имеют иной патологический каскад, связанный с нарушением желчевыведения, протекают доброкачественно и никогда не осложняются развитием ОПН.

Применение перфторана в комплексной интенсивной терапии больных тяжелыми формами острого вирусного гепатита В и микст-гепатитов рекомендуется по следующей программе: внутривенно капельно по 400 мл 1-2 раза в сут, в течение 2-6 дней (800-2400 мл на курс). В целях повышения оксигенационного эффекта в процессе терапии целесообразна подача больному через носовые катетеры 40-60 % кислородо-воздушной смеси.

Побочные реакции на введение перфторана зарегистрированы у 5 (6,3%) больных. Реакции заключались в появлении кожного зуда, элементов крапивницы, покраснения лица, чувства затруднения дыхания, нехватки воздуха, возникавших при введении первых капель препарата. При появлении реакции прекращали введение эмульсии на несколько минут, затем продолжали введение в более медленном темпе. Во всех случаях отмены препарата не потребовалось. Реакции через несколько минут проходили самостоятельно.

Для профилактики постинфузионных аллергических осложнений рекомендуется начинать введение препарата с биологической пробы: 3-5 капель, перерыв 3 мин. В это время обращают внимание на цвет кожного покрова, контролируют артериальное давление. При появлении признаков крапивницы или реакций анафилактоидного типа введение препарата прекращают. Для купирования постинфузионных реакций используют традиционные средства (глюкокортикостероиды, адреналин и пр.).

Нельзя вводить перфторан в одной системе с инфузионными коллоидными растворами (полиглюкином, реополиглюкином, оксиэтилкрахмалом). При необходимости указанные растворы можно вводить в другую вену.

Операции эфферентной терапии (гемосорбция, плазмаобмен, плазмаферез и др.) необходимо проводить до введения перфторана или не ранее, чем через 1 сутки после инфузии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенные исследования показали, что перфторуглеродный кровезаменитель «Перфторан» обладает уникальным набором физико-химических и биологических свойств, которые создают предпосылки использования его для повышения эффективности комплексной терапии тяжелых форм вирусного гепатита В.

Способность препарата фазно модифицировать активность клеток-фагоцитов предоставляет возможность его применения в качестве оригинального средства управления активностью системы мононуклеарных фагоцитов, а, возможно, и регулятора интенсивности иммунного ответа на инфекционный патоген в целом. Иммуномодулирующие, кислородтранспортные, антиоксидантные, реологические и дезинтоксикационные свойства перфторана открывают возможность применения его в качестве полифункционального средства патогенетической терапии инфекционных больных.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Лобзин Ю.В. Инфекции XXI века: проблемы и перспективы. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2000; 2; 18-22.

2. Карниз А.Ф. О государственной политике по предупреждению распространения в России вирусных гепатитов. Обзор парламентских слушаний Федерального собрания Российской Федерации Государственная Дума от 13 февраля 2001 г. Воен.- мед. журн. 2001; 5; 46-51.
3. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. Гепатиты В и С – актуальная медицинская и социальная проблема России. Тезисы докладов IV Российской научно-практической конференции «Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики». М., 2001; 263-267.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. 2-е изд. СПб., 1998.
5. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети. Иммунология. 1995; 3; 44-48.
6. Абидов М.Т., Калюжин О.В., Нелюбов А.В. Иммунотерапия хронических и острых воспалительных заболеваний. Terra medica. 2001; 2; 3-5.
7. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И., Деев А.А. «Жизнь» перфторуглеродной эмульсии. Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). Пущино, 1995; 5-32.
8. Плужников Н.Н., Лобзин Ю.В., Ковеленов А.Ю. и др. Иммунологические эффекты перфторана. Эксперим. и клин. фармакол. 1998; 61 (5); 34-36.
9. Пятовская Н.Н., Седова Л.А., Зарембо И.А., Лукина Н.А. Реактивность системы мононуклеарных фагоцитов в условиях применения эмульсий перфторорганических соединений. Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (Новые аспекты исследований). Пущино, 1993; 173-180.
10. Ковеленов А.Ю., Светлов В.Н., Никитенко О.И. Применение перфторана в комплексной интенсивной терапии больных тяжелыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов. Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. СПб., 2001; 23-24.
11. Гриневиц Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. Лаб. дело. 1981; 8; 493-496.
12. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело. 1988; 11; 41-43.

13. Roels F., Wisse E., De Prest B., Van der Meulen J. Cytochemical discrimination between peroxidases and catalases using diaminobenzidine. Electron microscopy and cytochemistry. Amsterdam, 1973; 115-118.
14. Beers R.F., Sizer J.W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. J. Biol. Chem.-1952; 195 (1); 133-140.
15. Бондаренко И.Г. Молекулярные механизмы формирования цитолиза в печеночной паренхиме при острых вирусных гепатитах. Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988.
16. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы и восстановленного глутатиона. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Л., 1982; 181-186.
17. Grunert R.R., Phillips P.H. A modification of the nitroprusside of analysis for glutation. Arch. Biochem. 1951; 30 (2); 217-225.
18. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. и др. Биохимические методы исследования при неспецифических заболеваниях легких. Метод. рекомендации. Л., 1984.
19. Федорова З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов. Метод. рекомендации. Л., 1989.
20. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. СПб., 1995.