

²Гапанович В. Н., ³Третьяк Д. С., ¹Кирковский В. В., ¹Старостин А. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ И СОРБЦИОННОЙ ЕМКОСТИ ПОЛИМИКСИН-СШИТОГО АНТИЛИПОПОЛИСАХАРИДНОГО ГЕМОСОРБЕНТА В СТЕНДОВЫХ ОПЫТАХ

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

² РНПЦ Тиг/УП «ЛОТИОС»

³ УЗ «432-й Главный военный клинический медицинский центр»,
г. Минск, Республика Беларусь

В настоящее время сепсис является главной причиной летальных исходов у лиц трудоспособного возраста. Попадающий в кровоток эндотоксин стенки грамотрицательной микрофлоры из зоны гнойно-септического процесса приводит к возникновению каскадно протекающих процессов, итогом которых является клиника септического шока и полиорганной недостаточности [1–3].

Одним из методов элиминации эндотоксина из крови является гемосорбция. Разработка устройств и методик экстракорпоральной коррекции гомеостаза, позволяющих извлекать из крови и плазмы патогенетически значимые субстанции, создало предпосылки для создания массообменников с гемосорбентом, обеспечивающим эффективное связывание этого токсина. Работы в этом направлении начаты японской фирмой «TORAY». Специалистами этой компании разработана и сконструирована гемосорбционная колонка с волокнистым полипропиленом в качестве матрицы и ПОЛИМИКСИНОМ-В в качестве лиганда «TORAMYXIN PMX-20R». Последний имеет ковалентную связь с матрицей, что препятствует его «смыванию» в кровь [4–7].

Идентичные работы проведены группой специалистов фирмы ALTECO MEDICAL. Ими создан массообменник для удаления липополисахарида грамотрицательной флоры ALTECO LPS ADSORBER. Было доказано, что перфузия крови через эти массообменники в стендовых опытах и эксперименте обеспечивают эффективную элиминацию LPS грамотрицательной флоры. После прохождения в установленном порядке медико-биологических и медицинских исследований было дано разрешение на их промышленное производство и применение в клинической практике. Этот тип медицинских изделий был также зарегистрирован в Российской Федерации. Следует при этом отметить, что их очень высокая цена от 3 до 8 тысяч евро, сдерживает их широкое применение на пространстве стран СНГ. Белорусскими учеными под руководством проф. В. Н. Гапановича (РНПЦ Тиг/УП «ЛОТИОС»), проф. В. В. Кирковского (УО «БГМУ») и проф. В. П. Голубовича (ИБОХ НАН Беларуси) был реализован комплекс задач по конструированию ЛПС-эндотоксинсвязывающего гемосорбента на основе полиакриламидного гидрогеля с ковалентно сшитым полимиксином В/колистином, включенных в оригинальный массообменный модуль.

Объектом исследования являлся массообменный модуль с полиакриламидным гидрогелем с ковалентно пришитыми лигандами, кровь и плазма доноров, лабораторные животные (кролики), кровь и плазма доноров и экспериментальных животных.

Как показали исследования, анти-ЛПС гемосорбент (ГС) не вызывает негативного влияния на показатели свертывающей системы крови. В процессе гемоперфузии гидрогелевый сорбент не оказывал негативного влияния на агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов с исходно нормальной агрегацией. Тем не менее, выявлено ингибирующее влияние на тромбоциты с исходно повышенной агрегационной активностью. При перфузии крови через гемосорбент не зарегистрировано уменьшения количества эритроцитов, гемоглобина и уровня гематокрита. В условиях стендовой сорбции на анти-ЛПС гемосорбенте не обнаружено достоверного изменения гемореологических характеристик и основных показателей уровня ПОЛ. Степень воздействия на белки плазмы крови у разработанного гемосорбента находится на уровне зарубежных аналогов.

В рамках настоящего исследования гемосорбента было установлено, что анти-ЛПС гемосорбент обладает способностью элиминировать из крови эндотоксин грамотрицательной флоры, не изменяя при этом основных параметров крови. Данное свойство было продемонстрировано на модели эндотоксического шока у экспериментальных животных. Ведение сублетальной дозы эндотоксина в физиологическом растворе приводило к возникновению тяжелого эндотоксического шока. Предварительная инкубация такого раствора с разработанным гемосорбентом, с последующим введением его животным, не вызывало заметных изменений в гемодинамической ситуации. Кроме того, показано положительное влияние предварительной инкубации токсина с сорбентом на восстановление нарушенных вследствие интоксикации параметров гомеостаза (цитологические и биохимические параметры крови).

Таким образом, перфузия крови через разработанный в Республике Беларусь анти-ЛПС гемосорбент не приводит достоверному уменьшению количества форменных элементов крови, гемоглобина и уровня гематокрита, а также достоверных изменений основных показателей ПОЛ. Разработанный на основе полиакриламидного гидрогеля с ковалентно сшитым антибиотиком полимиксином анти-ЛПС гемосорбент в режиме реальной гемосорбции в стендовых условиях *in vitro* не вызывает негативного влияния на показатели свертывающей системы крови, не оказывает отрицательного воздействия на агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов с исходно нормальной агрегацией. Тем не менее, оказывает ингибирующее влияние на тромбоциты с исходно повышенной агрегационной активностью, что указывает на хорошую гемосовместимость разрабатываемого устройства.

Разработанный на основе полимерного гидрогелевого полиакриламидного носителя с ковалентно иммобилизованным полимиксином антилиполисахаридный гемосорбент обладает удовлетворительной сорбционной емкостью относительно эндотоксина *E. coli*. Отмеченная биоспецифичность гемосорбента позволяет предполагать его потенциально высокие возможности для целевого клинического применения в ситуациях, сопровождающихся развитием эндотоксического шока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов, В. Б. Сепсис : что делать? / В. Б. Белобородов, И. Ю. Белокрылина // Медицина для всех. 1998. № 5. С. 4.

2. *Введенский, Д. В.* Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липосорб» / Д. В. Введенский, В. В. Кирковский, В. Н. Гапанович // Вестник РАМН. 2009. С. 40.

3. *Кирковский, В. В.* Детоксикационная терапия при перитоните / В. В. Кирковский. Минск, 1997. С. 12.

4. *Kushi, Hedeiko* Hemoperfusion with an immobilized Polymyxin-B column reduces the blood level of Neutrophil elastase / Hedeiko Kushi, Jun Nakahara // Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2005. № 8(4). С. 303–307.

5. *Kodama, M.* Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal : hemoperfusion using a Polymixin-B immobilized column / M. Kodama, T. Tani // Journal of endotoxin research. 1997. № 4(4). P. 293–300.

6. *Nakamura, Tsukasa* Polymixin B-immobilized fiber Hemoperfusion in patient with sepsis / Tsukasa Nakamura, Takaharu Matsuda // Dialysis and Transplantation. 2007.