

УДК 615.384.001.6

К. А. Лобунец

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СОБАК ПОСЛЕ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ РАСТВОРОВ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЛОБИНА

В настоящее время ставится вопрос о необходимости и целесообразности использования при многих заболеваниях в комплексе лечебных мероприятий патогенетически обоснованной компонентной трансфузионной терапии, учитывающей характер изменений в организме и механизмы действия инфузионных средств и методов.

Однако, несмотря на то, что практическое здравоохранение располагает плазмозамещающими растворами различного спектра действия, многие из них не лишены недостатков. Поэтому поиски, направленные на создание новых крове-, плазмозаменителей и улучшение существующих — одна из главных задач теоретической и практической трансфузиологии [3, 4, 8, 11—17].

Особый интерес в этой связи представляет получение плазмозамещающего раствора на основе белка глобина дыхательного пигмента эритроцитов донорской крови, так как в случае успеха, во-первых, клиническая медицина располагала бы новой эффективной инфузионной средой, во-вторых — в значительной степени удалось бы решить проблему утилизации эритроцитов донорской крови, круг показаний к применению которых значительно уже, нежели к использованию плазмы и изготавливаемых из нее лечебных препаратов.

Известно, что гемоглобин крови человека, в основном за счет белковой части — глобина, по своему молекулярному весу и коллоидно-осмотическому давлению близок к альбумину плазмы. Следовательно, растворы глобина, как и растворы альбумина должны обладать гемодинамическим действием и могут быть использованы в качестве плазмозаменителя.

Однако, в литературе нет работ, посвященных обстоятельному и всестороннему изучению плазмозамещающих свойств растворов глобина. Одной из основных причин этого, очевидно, является тот факт, что предложенные к настоящему времени методы выделения белка глобина из эритроцитов крови не позволяют получить большие количества его и неприемлемы для промышленного производства [1, 9, 10, 18, 19].

Мы изучали динамику восстановления некоторых показателей гемодинамики у животных после острой массивной кровопотери и последующего внутривенного введения им 7—9% (по белку), стабильных при нейтральных значениях pH, растворов модифицированного глобина.

Методика исследований

Опыты проведены на 16 ненаркотизированных собаках. В первой серии опытов (6 собак, весом от 11,6 до 16,5 кг) острую массивную кровопотерю, составляющую 45—50 мл/кг, вызывали кровопусканием из бедренной артерии в течение 4—10 мин. Объем

вводимого раствора модифицированного глобина составлял 75% объема извлеченной крови животного (указанный объем модифицированного глобина переливали животным намеренно, так как в процессе эксперимента было установлено, что такое количество введенного внутривенно испытуемого препарата достаточно выражено и устойчиво восстанавливало основные показатели гемодинамики без видимых побочных явлений). У всех собак до кровопотери, через 15—20 мин после окончания кровопускания, тотчас после внутривенного введения модифицированного глобина и через 1,5—2 ч после переливания определяли следующие показатели гемодинамики: среднее артериальное давление (САД) с помощью ртутного манометра Людвига из общей сонной артерии, ритм сердца (частоту сердечных сокращений) одноканальным чернильно-пишущим электрокардиографом, минутный объем кровообращения (МОК) методом термодилуции по Феглеру в модификации М. И. Гуревича и М. М. Повжиткова [2], показатели сердечного индекса (СИ), рабочего индекса левого желудочка (РИЛЖ), систолического сердечного индекса (ССИ), рабочего ударного индекса левого желудочка (РУИЛЖ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПС)—расчетным путем. Результаты этой серии опытов в статистически обработанном виде представлены в табл. 1.

Во второй серии опытов (5 собак, весом 8,4—20 кг) кровопотеря составляла 50—63 мл/кг. Данные литературы, а также наш опыт свидетельствуют, что у собак при острой потере крови в количестве 40—45 мл/кг веса нередко наступает клиническая смерть [3—7]. Поэтому для достижения величины кровопотери 50—63 мл/кг и предотвращения в этот период рефлекторной остановки дыхания, а затем и сердечной деятельности, т. е. наступления клинической смерти, у 3 из 5 собак (опыты № 9, 10, 11) этой группы кровопускание осуществляли дробно, суммарно в течение 15—20 мин. Раствор модифицированного глобина вводили через 10 мин после окончания кровопускания, в количестве, равном потерянной крови животным, под контролем записи АД и дыхания на ленте кимографа. Никаким другим манипуляциям собаки не подвергались — чистый тест на выживаемость. Наблюдение за ними велось в течение 3—5 сут после опыта. Результаты этой серии опытов представлены в табл. 2 и рис. 1. В III серии опытов (5 собак, весом 8,9—15,9 кг, кровопотеря 47—50 мл/кг) под контролем записи АД и дыхания переливали 10% раствор глюкозы также в количестве, равном потерянной крови животным — контрольный тест на выживаемость. Результаты III серии опытов представлены в табл. 3 и иллюстрированы рис. 2.

Результаты исследований

Результаты I серии опытов свидетельствуют (табл. 1), что у собак через 15—20 мин после окончания кровопускания, в сравнении с исходным уровнем, достоверно повысилось ОПС, резко упали производительность сердца, среднее артериальное давление и более чем в 4 раза уменьшился минутный объем кровообращения.

Тотчас после переливания раствора модифицированного глобина у животных кроме тенденции к снижению ОПС, достоверно, в сравнении с величинами на фоне кровопотери, восстанавливались все изучаемые показатели гемодинамики; а отличия МОК, СИ, РИЛЖ в сравнении с исходными были не достоверны. Через 1,5—2 ч после инфузии ОПС достигло по существу исходного уровня, что свидетельствует об улучшении общей гемодинамики. Однако, в этот период показатели ССИ и РУИЛЖ были ниже исходных, хотя МОК, СИ, РИЛЖ достигли таковых до кровопотери (отличие не достоверно — $p > 0,05$), а среднее артериальное давление не упало ниже 100 мм рт. ст.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что переливание собакам после острого массивного кровопускания модифицированного глобина способствует выраженной и устойчивой нормализации кровообращения. Восполнение объема циркулирующей жидкости в сосудистом русле — одного из основных адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы к потере крови — влечет за собой восстановление и других показателей гемодинамики. Но, судя по изменениям ССИ, РУИЛЖ, можно заключить, что для ликвидации (в жизненно необходимых пределах) тканевой гипоксии сердечной мышце все же приходится нести повышенную нагрузку. Объясняется это, очевидно, тем, что восполнение кровопотери у собак модифицированным глобином

Таблица 1

Изменение показателей системной гемодинамики у собак после острой массивной кровопотери и последующего переливания растворов модифицированного глобина

Изучаемые показатели	Статистические показатели	До кровопотери	Через 15—20 мин после окончания кровопотери	После инфузии раствора модифицированного глобина	
				тотчас	через 1,5—2ч
		1	2	3	4
САД, мм рт. ст.	M	155	35	125	133
	$\pm m$	7	1,2	7	5
	p		<0,001 (2—1)	<0,02, <0,001 (3—1) (3—2)	>0,05 (4—3)
МОК, л/мин	M	1,790	0,394	1,408	1,438
	$\pm m$	0,250	0,100	0,300	0,250
	p		<0,001 (2—1)	<0,02, >0,05 (3—2) (3—1)	<0,01, >0,05 (4—2) (4—1)
СИ, л/м ² /мин	M	2,900	0,630	2,348	2,370
	$\pm m$	0,320	0,140	0,510	0,410
	p		<0,001 (2—1)	>0,05 (3—1)	>0,05 (4—1)
ССИ, мл/м ²	M	21,00	2,50	10,00	10,00
	$\pm m$	0,003	0,0006	0,001	0,001
	p		<0,001 (2—1)	<0,001, <0,01 (3—2) (3—1)	>0,05 (4—3)
РИЛЖ, кг/м ² мин	M	6,100	0,711	4,060	3,390
	$\pm m$	0,670	0,350	0,930	0,960
	p		<0,001 (2—1)	>0,05 (3—1)	<0,05, >0,05 (4—2) (4—3)
РУИЛЖ, г/м ²	M	45,00	2,00	12,00	14,00
	$\pm m$	0,006	0,001	0,004	0,002
	p		<0,001 (2—1)	<0,01 <0,01 (3—1) (3—2)	<0,001, >0,05 (4—2) [4—3)
ОПС, дин. с. см ⁻⁵	M	7300	10600	9132	6980
	$\pm m$	819	1163	2316	951
	p		<0,05 (2—1)	>0,05 (3—2)	>0,05 (4—1)
ЧСС, уд/мин	M	145	256	263	263
	$\pm m$	12,89	33,90	17,65	37,36
	p		<0,01 (2—1)	<0,001 (3—1)	<0,01 (4—1)

осуществлялось на 75%. Кроме того, переливание препарата производили на фоне нарушенной (в результате кровопотери) сосудистой проницаемости; последнее безусловно предопределяло частичный выход глобина из сосудистого русла.

Не являясь кислородносыщей субстанцией (средой), раствор модифицированного глобина в значительной степени восполнял только жидкую часть объема циркулирующей крови; подвоз же кислорода к органам и тканям осуществлялся за счет оставшихся в организме эритроцитов. А чтобы клетки получали кислород в объеме, необходимом для более или менее нормального протекания окислительно-восстановительных процессов, нужно было выраженное улучшение циркуляции

крови. Что таковое (как уже отмечалось) в наших опытах после переливания модифицированного глобина наблюдалось, свидетельствуют изменения МОК, ОПС, других показателей гемодинамики. Однако, поддержание кровообращения в целом на жизненно необходимом уровне осуществлялось все же за счет повышенной работы сердца. Наконец, на

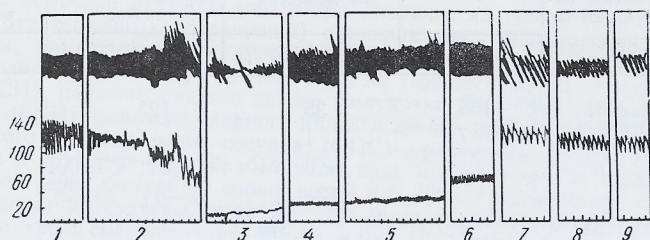


Рис. 1. Изменения САД и дыхания у собаки после острой массивной кровопотери и переливания модифицированного глобина (опыт от 23.VII 1977).

Верхняя кривая — дыхание; нижняя — САД; 1 — исходные величины; 2 — в период кровопускания; 3 — конец кровопотери; 4 — через 10 мин после кровопотери; 5 — начало переливания глобина; 6 — через 5 мин после начала переливания; 7 — конец переливания; 8 — через 1 ч после переливания; 9 — через 2 ч после переливания. Отметка времени — 4 с.

деятельность сердца влияло и стрессорное состояние животных, так как опыты проводились под местной анестезией.

Суммируя изложенное, следует заключить, что внутривенное введение раствора модифицированного глобина собакам после острой массивной кровопотери оказывает нормализующее действие на нарушенное кровообращение и способствует выведению животных из угрожающего их жизни состояния (все собаки остались живы), т. е. модифицированный глобин обладает гемодинамическим действием.

Убедившись, что изучаемый раствор модифицированного глобина обладает гемодинамическими свойствами, интересно было выяснить в эксперименте его эффективность при лечении острой (смертельной) кровопотери, составляющей 50—60 мл/кг или 70—80% от общей массы крови животного. С этой целью (как описано в разделе «Методика исследований») выполнена II серия опытов на 5 собаках. Контрольными опытами к данной серии была III серия опытов на 5 собаках с переливанием 10% раствора глюкозы. Как видно из табл. 2 и 3 и рис. 1, 2, столь тяжелая кровопотеря вызывала у собак резкие расстройства кровообращения (падение САД до 15—30 мм рт. ст.) и дыхания.

Таблица 2

Изменения САД после кровопотери и последующего переливания модифицированного глобина

№ опыта	Вес животного, в кг	Количество потерянной крови		Количество введенного глобина	Среднее артериальное давление, в мм рт. ст.				Исход
		в мл/кг	в % к общей массе крови		исходные величины	через 10 мин после окончания кровопотери	тотчас после инфузии глобина	через 1,5—2 часа после инфузии	
7	20,0	52,5	73	45	195	30	150	140	жива
8	15,5	50,0	70	58	145	30	150	130	»
9	8,4	63,0	88	60	210	15	140	105	»
10	12,0	61,0	85	62	170	15	105	110	»
11	12,6	50,8	71	50	155	20	140	120	»

После инфузии модифицированного глобина (табл. 2, рис. 1) САД у собак выраженно повышалось и приближалось к исходным величинам.

Через 1,5—2 ч после переливания оно снизилось на 10—35 мм рт. ст., но у всех животных стойко удерживалось на уровне выше 100 мм рт. ст.

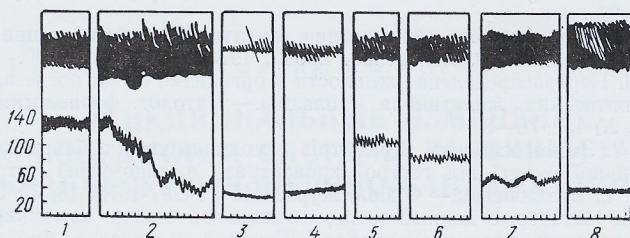


Рис. 2. Изменения САД и дыхания у собаки после острой массивной кровопотери и переливания 10% раствора глюкозы (опыт от 27.VII 1977 г.).

Верхняя кривая — дыхание; нижняя — САД. 1 — исходные величины; 2 — в период кровопускания; 3 — через 10 мин после кровопотери; 4 — начало переливания 10% раствора глюкозы; 5 — конец переливания; 6 — через 10 мин после переливания; 7 — через 1 ч после переливания; 8 — через 2 ч после переливания. Отметка времени — 4 с.

К этому времени значительно улучшились ритм и глубина дыхания. Все собаки остались живы и на вторые-третьи сутки по поведению не отличались от животных, которые не были в опыте.

После внутривенного введения 10% раствора глюкозы (табл. 3, рис. 2) САД у собак к концу переливания было выше 100 мм рт. ст., но через 1,5—2 ч после инфузии оно падало до 25—40 мм рт. ст. и 4 собаки из 5 погибли в первые 6 ч после опыта (переливания). Одно животное из этой серии погибло через 7 мин после кровопускания.

Таблица 3

Изменение САД после кровопотери и последующего переливания 10% раствора глюкозы

№ опыта	Вес животного, в кг	Количество потерянной крови		Количество введенного 10% раствора глюкозы в мл/кг	Среднее артериальное давление, в мм рт. ст.				Исход
		в мл/кг	в % к общей массе крови		исходные величины	через 10 мин после окончания кровопотери	тотчас после инфузии	через 1,5—2 ч после инфузии	
12	15,9	47	66	—	160	0	—	—	погибла
13	8,9	49	71	50	140	35	120	40	«
14	11,2	50	70	50	175	20	110	25	«
15	14,0	48	67	50	155	40	125	35	«
16	10,2	48	67	50	145	30	105	40	«

Таким образом, результаты последних двух серий опытов явились еще одним объективным подтверждением эффективности терапии геморрагического шока раствором модифицированного глобина. Однако, окончательное заключение о возможности использования испытуемого раствора модифицированного глобина в качестве плазмозамениителя можно будет сделать после всестороннего изучения его влияния на другие жизненно важные функции и системы организма.

Л и т е р а т у р а

1. *Александрійская И. Е.* Получение глобина и перспективы его дальнейшего использования.—Тез. докл. на научн. сессии, посвященной итогам научн. деят. Ленингр. ин-та перелив. крови (в 1964 г.). Ленинград, 1965, с. 92—93.
2. *Гуревич М. И., Повжитков М. М.* Методы исследования сердечного выброса и некоторые аспекты его регуляции.—Гемодинамика и периферическое кровообращение. К., 1968, с. 3—26.
3. *Козинер В. Б.* Эффективность полиглобулина, желатиноля и плазмы при лечении кровопотери.—Пробл. гематол. и перелив. крови, 1978, № 2, с. 25—30.
4. *Королев В. М.* Перераспределение жидкости в организме собак после плеторического вливания полиглобулина, желатиноля и плазмы.—Патол. физиология и эксперим. терапия, 1975, № 4, с. 78—80.
5. *Лановенко І. І.* Зміни основних параметрів гемодинаміки у собак, оживлених після тривалої клінічної смерті від гострої крововтрати з допомогою методу штучного кровообігу С. С. Брюхоненка.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1972, 18, № 5, с. 666—674.
6. *Лобунец К. А.* Некоторые данные экспериментальной оценки комбинированного сухого белково-солевого плазмозамениителя.—Гематол. и перелив. крови, 1965, № 1, с. 71—74.
7. *Петров И. Р., Филатов А. Н.* Плазмозамещающие растворы. Л., 1958. 236 с.
8. *Петровский Б. В.* О некоторых неотложных задачах трансфузиологии и гематологии.—Пробл. гематол. и перелив. крови, 1975, № 11, с. 3—9.
9. *Розенберг Г. Я., Андреева А. П. и др.* Получение нативного глобина и изучение его физико-химических свойств.—Пробл. гематол. и перелив. крови, 1970, № 9, с. 54—56.
10. *Рудашевская М. М.* Получение глобина и результаты изучения некоторых его физико-химических свойств.—Пробл. гематол. и перелив. крови, 1971, № 6, с. 51—52.
11. *Серафимов-Димитров В.* Трансфузионная гематология. София, 1974. 399 с.
12. *Симбирцев С. А.* Восстановление гемодинамики и метаболизма при восполнении кровопотери кровезаменителем.—Сб. научн. работ по реаниматологии, Саранск, 1976, с. 106—107.
13. *Спасокукоцкий В. О., Воробей А. І.* Гемодинамічна дія кровозамінника геосену за даними патофізіологічного експерименту.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, 20, № 2, с. 188—190.
14. *Терехов Н. Т.* Современные принципы трансфузионной терапии.—Клиническая хирургия, 1976, № 12, с. 14—19.
15. *Терехов Н. Т.* Трансфузионная терапия при острых кровотечениях.—Ортопедия, травматология и протезирование, 1977, № 8, с. 1—5.
16. *Федоров Н. А., Васильев П. С., Гроздов Д. М., Розенберг Г. Я.* Современное состояние и перспективы развития проблемы кровезамениителей.—Пробл. гематол. и перелив. крови, 1975, № 11, с. 16—20.
17. *Horecky J., Brozman B., Babusikova F., Beder J.* The effects of some plasma substitutes on tissue blood flow distribution and thoracic duct lymph flow of the dog.—Proc. Int. Union Physiol. Sci. 27 th Int. Congr. Paris, 1977, 13, p. 331—335.
18. *Rossi-Fanelli A., Antonini E.* Studies on the structure of hemoglobin. Physiochemical properties of human globin.—Biochem. et biophys. acta, 1958, 30, p. 608—613.
19. *Strumia M. M.* Modified globin method for preparation from human erythrocytes.—J. Lab. and Clin. Med., 1951, 37, N 1—4, p. 959—968.

Киевский институт гематологии
и переливания крови

Поступила в редакцию
3.V 1978 г.

К. А. Lobunets

CHANGES IN HEMODYNAMIC INDEXES FOLLOWING ACUTE HEMORRHAGE AND MODIFICATED GLOBIN INFUSION IN DOGS

Summary

Significant data on the hemodynamic action of the modified globin in the hemorrhagic shock were obtained in the experiments on dogs. The intravenous administration of the drug after acute hemorrhagic in dogs which constituted 60-80% of the total animal blood mass led to a marked increase in the main hemodynamic indexes. All animals survived.

Laboratory of Plasma Proteins Fractionating
and Bioagents Drying, Institute of Hematology
and Blood Transfusion, Kiev