

ПЕРФТОРАН И ГЕМОТРАНСФУЗИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У СОБАК

Лиясова О.Н.

ООО Ветеринарная клиника «Центр», г. Москва, Цветной бульвар, д.11, стр.1, E-mail: vetcentr@vetcentr.ru

Анемические состояния и их коррекция составляют серьезную проблему для ветеринарной медицины. Первичные реакции организма на гемолитическую анемию зависят от ее этиологии, скорости разрушения эритроцитов и, как следствие, снижение гемоглобина, гематокрита и возможности развития анемической комы. В работе проведено исследование по повышению эффективности лечения и реабилитации собак с гемолитической анемией, под воздействием перфторана и гемотрансфузии, а также проведена сравнительная оценка антигипоксического действия цельной крови и препарата перфторан на патогенез анемии. Использование перфторана у больных животных значительно улучшает кислотно-основное состояние крови, способствует быстрой ликвидации развивающегося ацидоза, положительно влияет на поверхностный заряд мембраны, ионизацию белков цитоскелета, состояние молекул гемоглобина, улучшение буферных свойств крови.

Ключевые слова: собаки, гемолитическая анемия, перфторан, цельная кровь.

PERFTORAN AND BLOOD TRANSFUSION IN THE TREATMENT OF HEMOLYTIC ANEMIA IN DOGS

Liyasova O.N.

Ltd. Veterinary clinic "Center", Moscow, Color Blvd, 11-1, E-mail: vetcentr@vetcentr.ru

Anemic condition and their correction are a serious problem for veterinary medicine. Primary reactions to hemolytic anemia depends on its etiology and rate of destruction of red blood cells as a consequence, decreased hemoglobin, and hematocrit of anemic possible coma. In this paper a study to improve the effectiveness of treatment and rehabilitation of dogs with hemolytic anemia, under the influence of perftoran and blood transfusion, as well as a comparative evaluation antihypoxic action of whole blood and drug perftoran the pathogenesis of anemia. The use of animals perftorana patients significantly improves the acid-base status of the blood, promotes rapid elimination of developing acidosis, positive effect on the surface charge of the membrane, the ionization of cytoskeletal proteins, the state of hemoglobin molecules, improved buffering properties of blood.

Keywords: dogs, hemolytic anemia, perftoran, whole blood.

Анемические состояния и их коррекция составляют серьезную проблему для ветеринарной медицины [4]. Первичные реакции организма на гемолитическую анемию зависят от ее этиологии, скорости разрушения эритроцитов и, как следствие, снижение гемоглобина, гематокрита и возможности развития анемической комы. Угроза последней возникает при нарушении функции сердечной мышцы, обусловленной повышенной нагрузкой на миокард вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям организма. Это, в первую очередь, связано с потерей эритроцитов или дефицитом глобулярного объема [1, 8, 9]. Поэтому основным в лечении и профилактике анемической комы при гемолитической анемии является быстрое и качественное устранение гиперагрегации эритроцитов и тромбоцитов [3], нарушений микроциркуляции и реологических свойств крови [5], восстановление гемодинамики, а также повышение или восстановление кислородотранспортной функции крови [10].

Цель исследования: повышение эффективности лечения и реабилитации собак с гемолитической анемией, а также проведение сравнительной оценки антигипоксического действия цельной крови и препарата перфторан на патогенез данной патологии.

Материалы и методы

Материалом исследования были 60 собак в возрасте от 3 до 13 лет с различными заболеваниями, сопровождаемые гемолитической анемией в условиях ветеринарной клиники «Центр» г. Москвы. Количество особей с монозаболеванием, сопровождающимся гемолитической анемией, составило 55 %, а с сочетанными – 45 %. В соответствии с поставленным диагнозом основного заболевания всех пациентов разделили на 2 группы. Основная группа (n=30). В группу вошли животные, у которых в классическую схему терапии как метод борьбы с гемолитической анемией и ее последствиями был включен перфторан. Контрольная группа (n=30). В группу вошли животные, у которых методом борьбы с гемолитической анемией была выбрана гемотрансфузия цельной кровью. Исследования проводили посредством изменения гематологических показателей на фоне введения перфторана, его влияние на газотранспортную функцию и на кислотно-основное состояние крови [2, 6]. Перфторан вводили внутривенно струйно или капельно. Дозы рассчитывали индивидуально, в зависимости от показателей гемоглобина и гематокрита, от 2 до 15 мл/кг [7].

Для коррекции анемического состояния и поддержания кислородотранспортной функции крови в контрольной группе вводили цельную кровь в дозе не менее 10 мл/кг массы тела. Показанием к введению было снижение гемоглобина ниже 60 г/л и гематокрита ниже 20 %. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы MedCalc для Windows.

Результаты исследований

Полученные при первичном обследовании данные свидетельствуют о том, что в обеих группах был низкий уровень гемоглобина при снижении количества эритроцитов. Восстановление газотранспортной функции крови перфтораном в исследуемой группе приводило, однако, и к гемодиллюции. В связи с этим, в первые несколько часов после переливания перфторана, наблюдалось снижение содержания гемоглобина и эритроцитов в крови. Так, содержание гемоглобина крови (Hb) через час после переливания перфторана снижалось с $62,3 \pm 0,29$ до $60,63 \pm 0,24$ г/л ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблица 1

Гематологические показатели собак под воздействием перфторана и цельной крови

Показатели	Исходные значения	Через 1 ч	Через сутки	Через 3-е суток
		Гематологические показатели собак в основной группе		
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,03 \pm 0,07	2,74 \pm 0,06	3,22 \pm 0,05	4,99 \pm 0,06
Гемоглобин, г/л	62,30 \pm 0,29	60,63 \pm 0,24	65,50 \pm 0,24	78,05 \pm 0,24
Гематокрит, %	18,19 \pm 0,17	17,76 \pm 0,16	20,08 \pm 0,09	23,93 \pm 0,10
Ретикулоциты, %	1,27 \pm 0,01	–	2,09 \pm 0,04	2,53 \pm 0,03
Гематологические показатели собак в контрольной группе				
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,00 \pm 0,08	4,07 \pm 0,08	3,82 \pm 0,05	4,56 \pm 0,06
Гемоглобин, г/л	64,95 \pm 0,25	70,11 \pm 0,24	67,75 \pm 0,24	70,96 \pm 0,25
Гематокрит, %	18,48 \pm 0,14	19,16 \pm 0,16	18,90 \pm 0,16	20,67 \pm 0,17
Ретикулоциты, %	1,27 \pm 0,02	–	1,98 \pm 0,04	2,17 \pm 0,01

Примечание. ($p < 0,05$)

Инфузия перфторана смогла улучшить снабжение тканей кислородом. В основной группе концентрация Hb имела тенденцию к увеличению и составила на 3-е сутки 78,05 \pm 0,24 г/л в основной группе против 70,96 \pm 0,25 г/л – в контрольной. Содержание эритроцитов в крови у больных животных, получавших перфторан, уменьшалось с 3,03 \pm 0,07 до 2,74 \pm 0,06 $\times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$). На 3-и сутки количество эритроцитов в основной группе составило 4,99 \pm 0,06 $\times 10^{12}$ /л и 4,56 \pm 0,06 $\times 10^{12}$ /л – в контрольной. Также была отмечена тенденция к снижению гематокритного показателя (Ht) крови – с 18,19 \pm 0,17 до 17,76 \pm 0,16 %. С течением времени, через 3 дня в основной группе он был равен 23,93 \pm 0,1 %, в контрольной – 20,67 \pm 0,17 %.

Было отмечено, что ретикулоцитарный криз (компенсаторное увеличение концентрации ретикулоцитов при значительном снижении количества эритроцитов) в основной группе наблюдался на 3-е сутки и проявлялся увеличением числа ретикулоцитов в 1,9 раза относительно исходных значений (1,27 \pm 0,01 и 2,53 \pm 0,03 % соответственно), а в контрольной группе – в 1,7 раза (1,27 \pm 0,02 и 2,17 \pm 0,01 % соответственно). Различия в динамике концентрации ретикулоцитов в основной и контрольной группах определялись меньшими расстройствами микроциркуляции после применения перфторана, а также улучшением газотранспортной функции крови, способствующей активации обменных процессов в тканях организма, в том числе и в органах кроветворения.

С началом инфузий препарата, даже при низкой концентрации гемоглобина (62,3 \pm 0,29 г/л в основной группе), отмечено значительное повышение напряжения кислорода в артериальной крови, по сравнению с данными у контрольной группы, что свидетельствует о достаточном ее насыщении кислородом (Табл. 2). При этом выявлено, что процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси от 20 до 40 % при переливании перфторана повышает кислородную емкость крови в 1,5-2 раза. Через сутки после инфузии перфторана напряжение кислорода в артериальной крови оставалось на достаточно высоком уровне – 153,21 \pm 0,26 мм рт. ст. при вдыхании кислородной смеси на уровне 20 %. При переводе

больных животных на самостоятельное дыхание парциальное давление кислорода в артериальной крови уменьшалось в 1,5 раза и равнялось $103,26 \pm 0,15$ мм рт. ст. В этой связи, даже малое присутствие в кровеносном русле дополнительных носителей кислорода (частиц перфторуглерода) существенным образом увеличивает P_{aO_2} , что обеспечивает лучшие условия оксигенации тканей. Через сутки после инфузии перфторана повышалось напряжение кислорода в венозной крови, что можно рассматривать как признак уменьшения гипоксии тканей. Кроме этого, следует отметить, что P_{vO_2} в основной группе не превышало значений физиологической нормы (35-49 мм рт. ст.), при которых осуществляется полноценный газообмен в тканях посредством гемоглобина.

Таблица 2

Динамика показателей газотранспортной функции крови под воздействием перфторана и цельной крови

Показатели	Норма	Исходные значения	Через 1 сутки	Через 3 суток
		$M_1 \pm m_1$	$M_1 \pm m_1$	$M_1 \pm m_1$
Основная группа				
P_{aO_2}	80-95	$83,67 \pm 0,21$	$153,21 \pm 0,26$	$103,26 \pm 0,15$
P_{vO_2}	35-49	$29,9 \pm 0,20$	$48,80 \pm 0,11$	$47,60 \pm 0,15$
P_{aCO_2}	35-45	$24,49 \pm 0,19$	$34,45 \pm 0,09$	$33,95 \pm 0,10$
P_{vCO_2}	41-51	$26,1 \pm 0,2$	$40,25 \pm 0,09$	$38,83 \pm 0,12$
Контрольная группа				
P_{aO_2}	80-95	$82,93 \pm 0,17$	$84,63 \pm 0,20$	$83,99 \pm 0,21$
P_{vO_2}	35-49	$30,10 \pm 0,19$	$31,60 \pm 0,14$	$33,30 \pm 0,16$
P_{aCO_2}	35-45	$24,18 \pm 0,24$	$25,98 \pm 0,13$	$25,9 \pm 0,1$
P_{vCO_2}	41-51	$26,50 \pm 0,19$	$33,44 \pm 0,17$	$32,35 \pm 0,13$

Примечание. $P < 0,05$ – разница достоверна в сравнении с исходными значениями
 P_{aCO_2} – парциальное давление углекислого газа; P_{aO_2} – парциальное давление кислорода, артерия, вена

Более полное извлечение тканями кислорода из эритроцитарного гемоглобина в присутствии частиц перфторана, при одинаковой потребности в условиях доставки, обеспечивалось, скорее всего, за счет его ускоренной диффузии. Другим фактором, определяющим более высокое извлечение кислорода из эритроцитарного гемоглобина в присутствии частиц используемой эмульсии, стало облегчение условий его дезоксигенации за счет снижения сродства Hb к кислороду в силу увеличения P_{vCO_2} крови. Результаты прямого измерения P_{vCO_2} и pH крови показали положительное действие перфторана в вымывании углекислоты из тканей и транспорте ее к легким. Основным механизмом таких изменений заключается в том, что частицы эмульсии перфторана, принимая активное участие в транспорте газов крови, увеличивают скорости доставки кислорода к тканям и способствуют быстрой элиминации углекислоты. В результате доставки кислорода к тканям и ускорению его диффузии из эритроцитов, увеличивается его потребление.

В проведенных исследованиях рН крови у животных в среднем составлял $7,270 \pm 0,004$ в обеих группах, дефицит оснований (ВЕ) – $6,78 \pm 0,08$ ммоль/л в основной группе и – $6,89 \pm 0,07$ ммоль/л – в контрольной, уровень бикарбоната плазмы – $19,27 \pm 0,16$ и $19,2 \pm 0,11$ ммоль/л в основной и контрольной группах соответственно. Значительное снижение уровня напряжения кислорода в венозной крови свидетельствовало о том, что функции внешнего дыхания и кровообращения приближаются к грани истощения компенсаторных возможностей. Через сутки после начала вливания перфторана отмечено достоверное увеличение рН крови с $7,270 \pm 0,004$ до $7,370 \pm 0,005$ ($p < 0,05$), к концу третьих суток – $7,350 \pm 0,004$. Дефицит буферных оснований продолжал снижаться значительно быстрее, чем у больных контрольной группы. Так, в основной группе дефицит оснований через сутки от начала инфузии перфторана составлял – $5,75 \pm 0,09$ ммоль/л. В то же время у больных животных контрольной группы дефицит буферных оснований не имел тенденции к изменению и оставался в пределах – $6,83 \pm 0,06$ ммоль/л. Уровень содержания бикарбоната плазмы достоверно повышался по сравнению с исходным уровнем, как в основной, так и в контрольных группах. Однако, если в основной группе эти показатели были стабильны на протяжении первых суток после начала интенсивной терапии, то в контрольной группе отмечена тенденция к их снижению. Показатели уровня лактата и NH_3 также свидетельствовали о более быстрой нормализации кислотно-щелочного гомеостаза организма в основной группе (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей кислотно-основного состояния под воздействием перфторана и цельной крови

Показатели КОС	Норма	Исходные значения	Через сутки	Через 3 суток
Основная группа				
рН	7,33-7,43	$7,270 \pm 0,004$	$7,370 \pm 0,005$	$7,350 \pm 0,004$
ВЕ	± 2 ммоль/л	$-6,78 \pm 0,08$	$-5,75 \pm 0,09$	$-2,55 \pm 0,06$
HCO_3	24-28 ммоль/л	$19,27 \pm 0,16$	$22,34 \pm 0,15$	$23,19 \pm 0,16$
NH_3	0-95 мкмоль/л	$97,70 \pm 0,27$	$92,60 \pm 0,25$	$89,31 \pm 0,02$
Лактат	0,5-2,5 ммоль/л	$2,93 \pm 0,04$	$2,41 \pm 0,03$	$2,34 \pm 0,02$
Контрольная группа				
рН	7,33-7,43	$7,270 \pm 0,004$	$7,310 \pm 0,003$	$7,300 \pm 0,003$
ВЕ	± 2 ммоль/л	$-6,89 \pm 0,07$	$-6,83 \pm 0,06$	$-6,56 \pm 0,06$
HCO_3	24-28 ммоль/л	$19,20 \pm 0,11$	$22,26 \pm 0,18$	$22,40 \pm 0,19$
NH_3	0-95 мкмоль/л	$97,40 \pm 0,25$	$97,54 \pm 0,19$	$96,72 \pm 0,08$
Лактат	0,5-2,5 ммоль/л	$3,01 \pm 0,05$	$2,88 \pm 0,05$	$2,86 \pm 0,01$

Примечание. $P < 0,05$ – разница достоверна в сравнении с исходными значениями. ВЕ – буферная емкость; HCO_3^- – анион бикарбоната; NH_3 – уровень аммиака.

Соматическая патология в виде анемии, хронических заболеваний мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, печени, обменно-эндокринных нарушений и другой патологии оказывает определенное влияние на нейро-эндокринный фон организма, что

способствует нарушению сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза и развитию кровотечений различного характера, а также тромбоэмболических осложнений. При исследовании анамнеза животных с гемолитической анемией мы выяснили, что основная и контрольная группы сопоставимы по основным патологическим показателям. Это дало нам возможность сравнения результатов применения различных лечебно-профилактических подходов. Проведенные нами клинические исследования показали высокую лечебную эффективность искусственного переносчика кислорода – перфторана. Ценным является то, что препарат, наряду со способностью улучшать газотранспортную функцию крови, обладает антиоксидантным свойством и повышает антикоагуляционную и фибринолитическую способность плазмы, а это, в свою очередь, повышает его клиническую значимость.

Наши исследования выявили, что инфузии перфторана приводят к уменьшению расстройств микроциркуляции, проявляющемуся увеличением числа ретикулоцитов в опытной группе в 1,9 раза относительно исходных значений ($1,27 \pm 0,01$ и $2,53 \pm 0,03$ % соответственно), а в контрольной группе – в 1,7 раза ($1,27 \pm 0,02$ и $2,17 \pm 0,01$ % соответственно). Происходит также урежение частоты пульса, ликвидируется периферический сосудистый спазм. Перфторан предупреждает развитие гиперводемических осложнений (отека легкого), секвестрирования и депонирования крови, что позволяет быстрее и лучше восстановить кровообращение. Клинически нами отмечено увеличение наполнения пульса и подкожных вен, потепление кожных покровов и восстановление диуреза.

При введении перфторана у животных опытной группы частота сердечных сокращений (ЧСС) через 30 мин уменьшалась с $144,40 \pm 2,16$ до $135,90 \pm 3,09$ уд./мин, тогда как в контрольной группе оставалась без изменений ($144,80 \pm 2,19$ вначале гемотрансфузии и $144,80 \pm 2,18$ через 30 мин). При дальнейшем введении переносчика кислорода она менялась незначительно и к концу инфузии составляла $135,2 \pm 2,12$ уд./мин. В контрольной группе частота сердечных сокращений также была стабильной, однако составляла $144,4 \pm 2,2$ уд./мин. Благоприятное действие перфторана на сердечную деятельность мы связываем с его положительным влиянием непосредственно на сократительную способность миокарда. Через сутки после инфузии перфторана повышалось напряжение кислорода в венозной крови, что можно рассматривать как признак уменьшения гипоксии тканей. Кроме этого, следует отметить, что PvO_2 в основной группе не превышало значений физиологической нормы ($48,80 \pm 0,11$ мм рт. ст.), при которых осуществляется полноценный газообмен посредством гемоглобина в тканях. Более полное извлечение тканями кислорода из эритроцитарного гемоглобина обеспечивалось за счет его ускоренной диффузии в присутствии частиц

перфторана. Другим фактом подтверждающим более высокое извлечение кислорода из эритроцитарного гемоглобина стало облегчение условий его дезоксигенации за счет снижения сродства Hb к кислороду в силу увеличения PвСО₂ крови [10]. Благодаря непосредственному участию перфторана в доставке кислорода к тканям и ускорению его диффузии из эритроцитов, увеличивается потребление его тканями. В результате влияния перфторана на ускорение диффузии СО₂ из тканей и его элиминацию происходит увеличение напряжения СО₂ в крови, что приводит к росту суммарной СО₂ венозной крови. Вследствие такого участия перфторана в транспорте О₂ и СО₂ наблюдается оптимизация газообмена в условиях высокой кислородной задолженности организма. Кроме того, наступала коррекция кислотно-основного состояния организма. В группе животных, получавших перфторан, в течение первых суток отмечена тенденция к повышению и стабилизации рН артериальной крови до $7,370 \pm 0,005$. В группе животных, которым производилось переливание крови подобной тенденции нами не выявлено.

Таким образом, на фоне введения перфторана наступает улучшение буферных свойств крови, о чем свидетельствует достоверное снижение дефицита буферных оснований крови и повышение истинного бикарбоната плазмы. Однако, если в основной группе эти показатели были стабильны на протяжении первых суток после начала интенсивной терапии, то в контрольной группе отмечена тенденция к их снижению. Использование перфторана у животных с гемолитической анемией приводит к нормализации кислотно-основного состояния и ликвидирует развившийся ацидоз.

Список литературы

1. Ватников Ю.А. Характеристика кроветворения при множественных травмах у собак // Ветеринарная патология.– 2012.– №4 (42). – С. 45-48.
2. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., с соавт., /Лабораторная диагностика анемий. /Пособие для врачей. – Тверь «Губернская медицина», 2001. – 88 с.
3. Кутафина Н.В., Медведев И.Н. Вопросы эритроцитарно-тромбоцитарных взаимодействий. В сборнике: Наука и образование: инновации, интеграция и развитие. Материалы Международной научно-практической конференции: в 2-х частях. 2014.–С.72-75.
4. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Белова Т.А. Способ коррекции уровня микровезикул в крови при железодефицитной анемии и функциональных нарушениях пищеварения в фазу новорожденности у телят. Патент на изобретение RUS 2404753, приоритет 08.05.2009.

5. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. Методические подходы к оценке агрегации и поверхностных свойств тромбоцитов и эритроцитов // *Фундаментальные исследования.*–2014.–№10-1.– С.117-120.
6. Современный курс ветеринарной медицины Кирка / под ред. Дж. Д. Бонагура. – М.: Аквариум, 2005. – С. 447-457.
7. Сухоруков В.П. Рагимов, С.Ю. Пушкин, И.А. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией: пособие для врачей / под общ. ред. чл.-корр. РАН проф. Г.Р. Иваницкого. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2008. – 75 с.
8. Уиллард М., Тведтен, Г., Торнвальд М. Лабораторная диагностика в клинике мелких домашних животных// М.: Аквариум, 2004. – 431 с.
9. Haldane S., Steven L., Marks G., et al. – Transfusion Medicine. *Compend Cont Educ Pract. Vet.* July 2004. – v. 26(7). - P. 503-518.
10. Maevsky E., Ivanitsky G. Oxygen-Dependent and Oxygen-Independent Effects of Perftoran. In Year-book: «Artificial Oxygen Carrier. Its Front Line». (Eds: K. Kobayashi, E. Tsuchida, H. Horinouchi). Springer: 2005. - v. 12. - p. 221-228.

Рецензенты:

Позябин С.В., д.вет.н., профессор кафедры ветеринарной хирургии ФГБОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины им. К.И. Скрятина», г.Москва;

Селезнёв С.Б., д.вет.н., профессор, зав. кафедрой клинической ветеринарии Российского университета дружбы народов, г.Москва.