

РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ БИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ГЕМОСОРБЕНТОВ В ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН БЕЛАРУСИ

Голубович В.П.

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», 220072, г. Минск, ул. Академика Купревича, д.5 к.2, e-mail: golubovich@iboch.bas-net.by

Гемосорбция - метод эфферентной терапии (экстракорпоральной детоксикации, гравитационной хирургии крови), направленный на удаление из крови различных токсических продуктов путем контакта крови с гемосорбентом вне организма.

Гемосорбент представляет собой массообменник, наполненный химическим соединением, позволяющим удалять из крови, плазмы или других биологических жидкостей токсические вещества.

При контакте крови с гемосорбентом, состоящим из поверхностно-активных структур, токсические молекулы, содержащиеся в крови, способны адсорбироваться (т.е. фиксироваться на поверхности гемосорбента) или абсорбироваться (т.е. фиксироваться в объеме гемосорбента) к последним. По характеру сорбента, гемосорбция может быть: неселективной и биоспецифической (селективной).

Показания к гемосорбции идентичны таковым при плазмаферезе и очень обширны (более 200 заболеваний). Выбор метода эфферентной терапии остается за врачом, который ориентируется прежде всего на характер патологии, и на то, какие предположительно вещества должны быть удалены из крови.

Абсолютных противопоказаний к применению гемосорбции, как и других методов экстракорпоральной детоксикации, практически нет. Стоит отметить гемосорбцию только при продолжающемся обильном кровотоке.

Относительными противопоказаниями являются:

гипопротеинемия (низкое содержание белка в плазме крови);
нестабильность гемодинамики (низкое артериальное давление, различные нарушения ритма и проводимости сердца);
высокий риск кровотечений при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
месячные;
острые инфекционные заболевания.

Понятно, что центральное место в процедуре гемосорбции занимают гемосорбенты – устройства медицинской техники. Гемосорбенты бывают одноразовыми и многократного применения (регенерируемые).

В ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» совместно с ОДО «Фармавит» создан участок по совместному выпуску биоспецифических гемосорбентов, разработанных в результате исследований более чем за 25 лет. Исследования были начаты в Институте по инициативе первого директора, академика А.А. Ахрема, который дал название гемосорбентам – «искусственная печень».

Сегодня совместное производство предлагает три типа гемосорбентов объединенных названиями – «Протеазосорб -Гемо», «ЛПС-Гемо» и «АнтиИГЕ- Гемо». Предполагаемая мощность производства составляет 50 000 гемосорбентов в год.

Гемосорбенты это достаточно сложные изделия медицинского назначения, состоящие из трех основных компонент – массообменник, гемосовместимая матрица и активный лиганд.

Для создания гемосовместимых изделий для медицины Институтом совместно с Белорусским государственным медицинским университетом (руководитель работ

профессор В.В. Кирковский) был разработан государственный стандарт, позволяющий определять степень гемосовместимости различных веществ.

Массообменник (массообменное устройство) является уникальным устройством для проведения гемосорбции, которое работает в качестве оптимального гидродинамического устройства, позволяющего организовать течение крови с минимальными повреждениями форменных элементов и с максимальными сорбционными параметрами взаимодействия удаляемых токсических веществ. Каждый из мировых производителей гемосорбентов имеет свои уникальные массообменные устройства, которые обладают своим «ноу-хау» и от их конструкции значительно зависит результат процесс лечения. Для наших сорбентов разработаны и используются целая серия корпусов массообменников, защищенных патентами РБ [1].

Одним из уникальных массообменных устройств является модуль массообменный гемосорбционный (ММГ), созданный ОДО «Фармавит», состоящий из цилиндрического корпуса из гемосовместимого поливинилхлорида с крышкой, подводным и отводящим патрубком, снабженный входным и выходным штуцерами с заглушками.

В тех случаях, когда для получения отчетливого клинического эффекта требуется существенно увеличить объем гемосорбента, были разработаны устройства «Корпус одноразового массообменника гемосорбционного» - патент на полезную модель № 800 от 27.05.2002г. и «Фильтр-делитель потока крови для систем экстракорпорального кровообращения» - патент на полезную модель № 801 от 01.11.2002г.

В нашем производстве используются для создания гемосорбентов три типа полимерных матриц, защищенных патентами РБ .

Традиционной матрицей в нашем производстве является гидрогелевая матрица из полиакриламида. Гемосорбенты на основе этой матрицы – «Овосорб», «Липосорб», «Нуклеосорб» и ряд других в течение десятилетий применяются в клиниках республики и за рубежом.

Новые наши разработки базируются на активированных гемосовместимых матрицах на основе полипропилена и полиэтилена. Эти матрицы получены в форме шариков диаметром от 0.5 до 3 мм, после активации образуют слой реакционных групп, к которым присоединяется лиганд. Получаемый гемосорбент обладает более высокой емкостью по сравнению с выше описанными гемосорбентами.

Создание серии новых матриц позволило получить уже целые ряды новых биоспецифических гемосорбентов с разнообразными лигандами, которые получили названия «Протеазасорб-Гемо» (в данный ряд входит и «Овосорб»), «ЛПС-Гемо» (входит «Липосорб») и «Анти-ИГЕ-Гемо» (входит «Анти IgE»).

Истощение резервов антипротеолитического потенциала является причиной генерализованного распада важнейших белковых структур, в том числе и паренхиматозных органов. Резкое повышение токсичности жидкостных сред организма за счет накопления в них продуктов промежуточного метаболизма - средних молекул с одной стороны, и тяжелая белковая дистрофия паренхиматозных органов - с другой, являются причиной их функциональной несостоятельности, так называемой полиорганной недостаточности. Даже применение максимально возможных препаратов не приводило к достоверному снижению показателей летальности у этой категории пациентов. В данной патологии продемонстрирована важнейшая роль экстракорпоральных методов лечения и в первую очередь гемосорбции. Для непосредственного извлечения из крови избытка наиболее патогенетически значимой группы сериновых протеиназ был создан гемосорбент, где лигандом на полиакриламидной матрице выступал белок утиных яиц - овомукоид («Овосорб») - ИБОХ НАНБ являлся одним из разработчиков данного сорбента).

Тридцатилетний опыт клинического применения данного гемосорбента у пациентов с перитонитом различного генеза, деструктивным панкреатитом, обширными флегмонами, ожоговой токсемией показал его безопасность и достаточную

эффективность. Высокая емкость к ряду сериновых протеиназ (трипсин, плазмин, эластаза различного происхождения) обеспечивает эффективную элиминацию этих субстанций при объемах перфузии до 2,0 ОЦК у взрослых пациентов.

Новые матрицы, созданные в Институте, позволили увеличить эффективность сорбции в разы. Установленная емкость гемосорбента «Овосорб» составила в среднем $1,14185 \pm 0,02515$ мг на 1г гемосорбента. Для экспериментального овомукоид-иммобилизованного сорбента на полипропиленовой матрице, установленная сорбционная емкость составила в среднем $2,992 \pm 0,0425$ мг на 1 г сорбента.

Известна роль специфического иммуноглобулина Е в реализации тяжелых аллергических заболеваний. В этой связи нами была разработана серия биоспецифический гемосорбент для избирательного извлечения из крови иммуноглобулина Е под названием «Анти ИГЕ сорб-Гемо». Использование в качестве носителя выше перечисленных матриц с ковалентно пришитыми фенилаланином и триптофаном позволило получить гемосорбенты с высокой емкостью и исключительной гемосовместимостью.

Перфузия крови пациентов с атопической формой бронхиальной астмы, распространенными формами атопического дерматита, отека Квинке со скоростью 60 ± 10 мл/мин и объемом перфузии через массообменник 1,5-2,0 ОЦК позволяет снизить уровень иммуноглобулина Е на 30-40% от исходного значения.

В конце прошлого века японскими и шведскими учеными были проведены клинико-экспериментальные исследования по разработке массообменного устройства для избирательного удаления из крови пациентов с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями токсина грамм-негативной флоры - липополисахарида. Было показано, что ковалентно-иммобилизованный на поверхности гемосовместимого носителя такой антибиотик как полимиксин позволяет эффективно извлекать из модельных растворов и непосредственно из крови это соединение.

Нами был разработан ряд полимиксин пришитый гемосорбентов на казаных выше матрицах («ЛПС-Гемо»). Этот гемосорбент по своей цене на порядок дешевле, чем зарубежные прототипы.

Как показали результаты клинического применения данного сорбента, в постсорбционном периоде у пациентов с грубыми нарушениями макро- и микрогемодинамики, описываемых как инфекционно-токсический шок, развивается ряд позитивных клинических эффектов. Главными из них являются позитивные изменения в гемодинамической ситуации. Так уже в процессе гемоперфузии через этот массообменник в большинстве случаев отмечается рост минимального артериального давления при сохранении темпа введения лекарственных препаратов вазопрессорного действия. При этом отмечается снижение частоты сердечных сокращений, регрессия признаков нарушения микроциркуляции в кожных покровах, повышение уровня кислородной сатурации артериальной крови, снижение уровня прокальцитонина, пресепсина, в том числе универсального показателя выраженности синдрома системной воспалительной реакции - соединений группы средних молекул.

DEVELOPMENT AND CREATION OF BIOSPECIFIC HEMOSORBENTS IN INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY OF NAS OF BELARUS

Golubovich V.P.

Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus, 220072, Minsk, *Kuprevich st, 5 /2, Belarus,*
e-mail: golubovich@iboch.bas-net.by

The paper describes the development, deployment and production of hemosorbents for medicine.