

**Сухоруков В.П., Рагимов А.А.,  
Пушкин С.Ю., Масленников И.А., Бондарь О.Г.**

**ПЕРФТОРАН –  
ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫЙ  
КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЬ  
С ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИЕЙ**

Пособие для врачей

Издание 2-е, переработанное и дополненное

**Москва - 2008**

УДК 615.384

ББК 53.53

С-91

Сухоруков В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю., Масленников И.А., Бондарь О.Г. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией: Пособие для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва, 2008 - 79 с.

Утверждено Методическим советом Факультета профессионального послевузовского образования Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

Рецензенты:

1. Афонин Н.И. – профессор, доктор медицинских наук, академик АМТН.
2. Жибурт Е.Б. - профессор, доктор медицинских наук.

Авторы:

В.П. Сухоруков – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии по курсу анестезиологии и реаниматологии Кировской государственной медицинской академии и кафедры гематологии и трансфузиологии ФДПО Пермской государственной медицинской академии.

А.А. Рагимов – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии факультета послевузовского профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

С.Ю. Пушкин - генеральный директор научно-производственной фирмы "Перфторан".

И.А. Масленников - председатель совета директоров научно-производственной фирмы «Перфторан»

О.Г. Бондарь – кандидат биологических наук, специалист отдела научной информации научно-производственной фирмы "Перфторан".

Настоящее издание является пособием для врачей, изучающих вопросы применения перфторана - кровезаменителя с газотранспортной функцией. Подробно представлена вся информация, которая может быть востребована при практическом использовании препарата. При изложении существа проблемы отражены последние достижения науки и практики, соблюден принцип интеграции фундаментальных и клинических дисциплин.

В пособие включены оригинальные тесты самоконтроля и контроля степени усвоения изучаемой проблемы с пояснениями (126 тестов различных типов и уровней). Библиография включает 99 источников.

Пособие предназначено для врачей всех специальностей.

ISBN 5-902858-01-1

© В.П. Сухоруков

## Оглавление

<b>I. Введение</b>	4
<b>II. Кровезаменители с газотранспортной функцией</b>	5
II.1. Кровезаменители на основе модифицированного гемоглобина	5
II.2. Кровезаменители на основе перфторуглеродов	7
II.2.1. Зарубежные кровезаменители на основе перфторуглеродов	8
<b>III. Перфторан – отечественный перфторуглеродный кровезаменитель</b>	10
III.1. Общие сведения о перфторане	11
III.2. Технология хранения и применения перфторана	14
III.3. Положительные эффекты перфторана	15
III.4. Преимущества перфторана в сравнении с донорскими эритроцитсодержащими средами (цельной кровью, эритроцитной массой и эритроцитными взвесями).	21
III.5. Недостатки перфторана?	22
III.6. Противопоказания к применению перфторана	24
<b>IV. Информированное (осознанное) добровольное согласие больного-реципиента на введение перфторана</b>	25
<b>V. Применение перфторана в лечебной практике</b>	27
<b>VI. Заключение</b>	33
<b>VII. Тесты контроля и самоконтроля обучения</b>	34
VII.1. Тесты I уровня обучения	34
VII.2. Тесты II уровня обучения	50
VII.3. Тесты III уровня обучения	53
<b>VIII. Литература</b>	69

## I. Введение

Внедрение в широкую практику методов терапии, альтернативных донорским гемотрансфузиям, является задачей сегодняшнего дня и находится в центре интересов трансфузионной терапии [Кочемасов и др., 2001].

К середине XX века человечество научилось переливать кровь от человека к человеку, а к концу его создало искусственную кровь - эмульсию, способную при введении выполнять одну из главных функций крови - транспорт кислорода из легких в ткани и углекислоты из тканей в легкие.

Кровезаменители, обладающие функцией переноса кислорода и углекислого газа, являются кровезаменителями в более полном смысле слова, чем другие препараты (полиглюкин и др.). Необходимость создания газопереносящих кровезаменителей была обусловлена несколькими обстоятельствами:

1. ограниченная возможность получения донорских эритроцитсодержащих сред (препаратов крови), связанная с непрерывным сокращением числа доноров крови во всем мире при все возрастающей потребности в них [Селиванов и др., 2003]. Это сделало актуальной проблему поиска альтернативных препаратов. Не менее важной в этом плане явилась и проблема хранения препаратов крови, связанная с наличием специального оборудования.

2. высокая вероятность развития посттрансфузионных реакций и осложнений, а также заражения гемотрансмиссивными инфекциями (что особенно актуально при повторных трансфузиях препаратов крови реципиенту).

3. развитие медицины критических состояний.

С середины 1970-х годов исследования по созданию кровезаменителей с газотранспортной функцией ведутся, кроме России, в США, Китае, Японии и Канаде. Следует отметить, что «Перфторан» на сегодняшний день является единственным в мире препаратом данного класса, прошедшим все фазы клинических исследований и допущенным Фармакологическим Комитетом страны к использованию в широкой клинической практике. Вместе с тем, некоторые стороны проблемы использования препарата находятся еще в стадии научной разработки.

## II. Кровезаменители с газотранспортной функцией

В настоящее время разработка кровезаменителей с газотранспортной функцией ведется в двух направлениях:

- получение кислородотранспортных кровезаменителей на основе модифицированного гемоглобина;
- создание кислородотранспортных кровезаменителей на основе эмульгированных перфторуглеродов (полностью фторированных соединений углерода).

### **II.1. Кровезаменители на основе модифицированного гемоглобина**

Для создания кислородпереносящих кровезаменителей на основе модифицированного гемоглобина используется гемоглобин донорской и бычьей крови, а также рекомбинантный и трансгенный гемоглобин. Главное препятствие в создании таких кровезаменителей – сложность получения соединения полимера с гемоглобином, которое может достаточно долго циркулировать в крови, обладает хорошей способностью отдавать кислород тканям и не оказывает отрицательного влияния на системную гемодинамику. Проблема также состоит и в том, чтобы преодолеть резко повышенное сродство внеэритроцитарного гемоглобина к кислороду как следствие снижения активности 2,3 – дифосфоглицерата, являющегося регулятором восстановления оксигемоглобина.

В настоящее время в США и Канаде проходят клинические испытания различные кровезаменители, основанные на гемоглобине человеческой и бычьей крови. На основе модифицированного гемоглобина человека созданы HemAssist™ (Baxter, USA), Hemolink™ (Hemosol Inc., Canada), Hemocpan™ (Sangart, USA). В 2007 году завершились клинические испытания кровезаменителя PolyHeme™ (Northfield, USA) у пациентов с травмой. В прессе были опубликованы данные, что из 349 пациентов, получивших препарат, умерли 46. Из 363 пациентов контрольной группы – 35 (*Детройт Фри Пресс, 21.12.2007*). На основе бычьего гемоглобина разработан препарат Hemopure™ (Biopure Corp., USA), который разрешен к клиническому применению в Южной Африке с 2001 года. На основе рекомбинантного гемоглобина человека, полученного из культуры E.coli, был разработан препарат Optro™ (Baxter, USA), однако из-за ряда серьезных побочных эффектов его клинические испытания были прекращены [Lowe, 2006].

В нашей стране в 1998 году усилиями сотрудников двух учреждений – Российского НИИ гематологии и трансфузиологии и

Института высокомолекулярных соединений РАН в Санкт-Петербурге – после 25-ти летних научных исследований был разработан способ получения и создан препарат «Геленпол» - кровезаменитель с функцией переноса кислорода на основе пиридоксиминированного полимеризованного человеческого гемоглобина. Идея создания промышленной технологии выпуска препарата в рамках научных учреждений успехом не увенчалась и было организовано маломощное производство Геленпола в условиях городской станции переливания крови. В настоящее время по экономическим мотивам выпуск Геленпола приостановлен. Выполняются опытно-исследовательские работы, по результатам которых будет усовершенствована технология для перехода от лабораторного производства кровезаменителя к промышленным масштабам.

Геленпол прошел клинические испытания и получил в декабре 1998 года разрешение к клиническому применению. Это единственный в мире кислородопереносящий кровезаменитель на основе модифицированного гемоглобина человека, допущенный к промышленному выпуску и широкому использованию. Молекулярная масса препарата 150-260 кД,  $P_{50}$  28 мм рт. ст., период полувыведения из кровотока с мочой составляет 8-14 часов. Одна лечебная доза Геленпола содержит 4 грамма гемоглобина, в качестве стабилизатора и антиокислителей использованы глюкоза и аскорбиновая кислота. Концентрация гемоглобина в Геленполе составляет 10 г/л [Селиванов и др., 2003; Шевченко и др., 2003].

В отечественной литературе имеются сообщения об успешном применении Геленпола. К 1999 году он применен более чем у 100 больных с целью компенсации кровопотери при желудочно-кишечных кровотечениях и при абдоминальных операциях. Препарат вводится внутривенно струйно или капельно, возможно повторное введение в объеме от 1 до 5 доз, до операции, во время и после операции [Селиванов и др., 1999].

Установлено, что Геленпол обладает выраженным волемическим эффектом, быстро устраняет проявления анемической гипоксии, стимулирует эритропоэз, позволяет уменьшить в 2 раза количество вводимой эритроцитарной массы. Препарат не оказывает существенного влияния на кислотно-щелочное состояние крови (КЩС), на иммунный гомеостаз организма, на состояние системы микроциркуляции. Основные механизмы действия Геленпола - это моделирование дыхательной функции эритроцитов и плазменных белков, синтез и повышение содер-

жания гемоглобина в циркулирующей крови, усиление транспорта оксида азота и S-нитрозотиолов.

Геленполу, как и всей группе кислородпереносящих кровезаменителей на основе модифицированного гемоглобина, присущи такие недостатки, как временное возникновение легочной и общей гипертензии, особенно выраженное при быстрых по темпу инфузиях, повышение вязкости крови, снижение сердечного выброса. Гипертензивный эффект кровезаменителей на основе модифицированного гемоглобина возникает в результате связывания тетрамерами модифицированного гемоглобина оксида азота - естественного вазодилататора. Это свойство кислородтранспортирующих кровезаменителей на основе модифицированного гемоглобина может быть использовано целенаправленно при септическом шоке для удаления из крови избытка оксида азота, что дает возможность преодолеть выраженную и высокорезистентную к терапии гипотензию.

## ***II.2. Кровезаменители на основе перфторуглеродов***

Намного более продуктивными оказались разработки по созданию кислородпереносящих кровезаменителей **на основе полностью фторированных соединений углерода**.

Перфторуглероды (ПФУ) могут быть линейными, циклическими и полициклическими. Наиболее широко в биологических системах используются два ПФУ - перфтордекалин – бициклический перфторированный алкан, и перфлуброн – линейная молекула с терминальным атомом брома.

Жидкие ПФУ не имеют цвета и запаха, в два раза тяжелее воды, обладают химической инертностью. Кроме того, ПФУ проявляют инертность и в отношении биологических систем. Их молекулы задерживаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы, и, не вступая с ними в какие-либо взаимодействия, с течением времени постепенно покидают организм через легкие с выдыхаемым воздухом, с желчью, мочой и частично через кожу.

Перфторуглероды обладают высочайшей газорастворяющей способностью. Они растворяют любые газы (кислород, двуокись углерода, азот и др.), не образуя с ними каких-либо химических соединений. Причем растворение газов происходит по закону Генри, то есть линейно, прямо пропорционально парциальному давлению газа и коэффициенту его растворимости. Этим, в частности, отличается растворение газов в перфторуглеродах от сигмоидной кривой диссоциации оксигемоглобина, зависящей как от изменений парциального давления кислорода в системе «кислород – гемоглобин», так и от КЩС тканей.

Растворение газов в перфторуглеродах и их высвобождение при изменениях парциального давления газов происходит чрезвычайно быстро, почти мгновенно. Это одна из наиболее ценных характеристик препаратов этой группы. Установлено, что растворение или выделение кислорода у перфторуглеродов происходит за 14-26 мсек., в то время как в системе «гемоглобин-оксигемоглобин» это время составляет 200 -250 мсек.

Перфторуглероды гидрофобны, то есть не растворяются в воде и плазме крови, поэтому вводить их в вену можно только в виде мелкодисперсных эмульсий. Вследствие этого, важнейшей характеристикой кровезаменителей на основе перфторуглеродов является концентрация эмульсии, размер ее частиц, особенностей используемого эмульгатора [Иваницкий, 2001].

### **II.2.1. Зарубежные кровезаменители на основе перфторуглеродов [Lowe, 2006; Winslow, 2006a; 2006 b]**

Кровезаменители-переносчики газов впервые начали разрабатываться в 1960-х годах в Японии, США, Китае, Канаде, Нидерландах, России и других странах. Эти работы привели к созданию синтетической, искусственной крови ("голубой крови"). При создании кровезаменителей-переносчиков кислорода первыми были использованы циклические перфторуглероды (перфтордекалин, перфторметилциклогексилпиперидин и др.). Позднее стали работать с линейными по структуре перфторуглеродами (перфтордихлороктан, перфтороктилбромид и др.).

Первая эмульсия ПФУ была создана в 1967 г. на основе плазмы. Размер ее частиц был большим (2-3 мкм), и людям она не вводилась. В 1978 году японской фирмой Green Cross Corporation был создан препарат *первого поколения* эмульсий ПФУ - 20% раствор Fluosol-DA. С 1990 г. он был разрешен FDA для введения больным при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике. Он представлял собой смесь 70% перфтордекалина и 30% перфтортрипропиламина, а в качестве эмульгирующего агента (3,9 %) использовали смесь Pluronic F-68, фосфолипидов яичного желтка и глицерина. Его применение показало, что транспорт и высвобождение O<sub>2</sub> возможны без проявления токсических эффектов. Недостатками Флюозола являлись его низкая стабильность, депонирование в тканях одного из компонентов, низкая концентрация ПФУ в крови, небольшое время циркуляции в организме и незначительное количество переносимого кислорода. Препарат хранился в виде трех отдельных растворов, которые перед употреблением нужно было размораживать, смешивать и оксигенировать, что было совершенно неприемлемо в экстренных случаях. Эмульгатор,

использованный для приготовления Флюозола, вызывал угнетение лейкоцитов и активацию комплемента. В 1994 г. препарат был снят с производства.

Позднее было установлено, что линейные перфторуглероды, по сравнению с циклическими, в большем объеме растворяют кислород, быстрее и более полно покидают организм. Поэтому эмульсии второго поколения начали разрабатываться с учетом новых открытий и выявленных недостатков предыдущих препаратов.

Оксигент (Oxygent™), эмульсия ПФУ *второго поколения*, была создана в начале 1990-х годов на основе линейного ПФУ перфтороктилбромида американской фирмой Alliance Pharmaceutical Corp. Концентрация Оксигента составляла 60 об.%, в качестве эмульгатора использовались фосфолипиды яичного желтка. Средний диаметр частиц - 0,17 мкм. Растворимость кислорода – 19,3 об.%. Доклинические и две фазы клинических испытаний препарата прошли успешно, в 2005 году началась третья фаза, однако в самом её начале у пациентов выявился повышенный процент побочных реакций по сравнению с контролем и испытания были приостановлены. В настоящее время будущее этого препарата неопределенно. Оксифтор (Oxyfluor™, Nemagen-Baxter) - 56 об.% эмульсия, основанная на перфтордихлороктане (липофильном ПФУ) с использованием фосфолипидов яичного желтка и сафлорового масла (*Carthamus tinctorius*) в качестве эмульгатора. При насыщении 100% кислородом при 37°C в нем растворяется 17,2 об.% кислорода. Газотранспортные свойства, стабильность и вязкость обеих эмульсий примерно одинаковы, но Оксифтор может храниться при комнатной температуре более года. Оба препарата предназначены для внутривенного введения в качестве переносчиков кислорода. Другой препарат второго поколения, Imagent (Alliance Pharmaceutical Corp., USA), также предназначен для внутривенных инфузий, и применяется как контрастирующий агент для рентгеновских лучей, позволяющий эффективно осуществлять ангиографию. Из ПФУ-эмульсий второго поколения известны также такие коммерческие препараты, как Oxycyte™ (Synthetic Blood International, USA) и Pher-O2 (Sanguine Corporation, USA). Оксисайт успешно прошел 1 фазу клинических испытаний в 2004 г. и в настоящее время идет 2-я фаза испытаний с его применением для предотвращения тканевой гипоксии во время ортопедической и сердечной хирургии.

Эмульсии *третьего поколения* в настоящее время проходят стадию доклинических исследований. Они состоят из эмуль-

гированных фосфолипидами ПФУ, но также содержат и линейные углеводородные/фторуглеродные молекулы со смешанными свойствами, которые придают эмульсиям стабильность, связываясь углеводородным концом с жирными цепями фосфолипидной пленки, а фторированным концом - с ПФУ. Это позволяет создавать концентрированные эмульсии (до 90 об.%) со средним диаметром частиц 0,22 мкм, которые остаются стабильными до 6 мес. при 40°C. Отсутствие токсичности новых эмульсий продемонстрировано на культуре эндотелиальных клеток человека и в экспериментах по консервированию органов животных.

### **III. Перфторан - отечественный перфторуглеродный кровезаменитель**

В нашей стране работы по созданию кровезаменителей-переносчиков кислорода на основе перфторуглеродов интенсивно велись с 70-х годов в Ленинградском и Центральном НИИ гематологии и переливания крови и в Институте биофизики АН СССР. Эти работы завершились синтезом к 1984 году в ИБФ АН первого отечественного высокоэффективного кровезаменителя-переносчика газов, относящегося к эмульсиям *первого поколения* ПФУ. Препарат получил название **«Перфторан»**.

При создании перфторана использовано два перфторуглерода - **перфтордекалин** и **перфторметилциклогексилпиперидин** в примерном соотношении 2:1. В качестве эмульгатора использовали **проксанол-268**. Эта композиция обеспечивает высокую стабильность эмульсии в диспергированном состоянии и достаточно быстрое выведение из организма основной массы составляющих препарата. Перфторан по своим качествам, несмотря на то, что он создан на основе циклических перфторуглеродов, является наиболее совершенным и наиболее эффективным среди всех известных перфторуглеродных препаратов, в том числе и среди созданных на основе перфторуглеродов с линейной структурой.

Перфторан успешно прошел все фазы клинических испытаний, в 1994 году был одобрен Фармакологическим комитетом РФ, в 1995 году прошел регистрацию Фармакопейного комитета. Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 50 от 13.02.96 года Перфторан разрешен для применения в медицинской практике и к промышленному производству. В 1997 получена лицензия на массовое производство препарата. **На сегодняшний день Перфторан явля-**

**ется единственным в мире препаратом данного класса, допущенным к широкому клиническому использованию.**

В 1999 году 15 разработчиков, внесших наибольший вклад в создание Перфторана, были удостоены премии Правительства Российской Федерации. В 2002 году за создание и внедрение в практику препарата его разработчикам была вручена национальная премия России "Призвание" в номинации "За вклад в развитие медицины, внесенный представителями фундаментальной науки и немедицинских профессий".

### **III.1. Общие сведения о перфторане**

[Голубев, 1998; Иваницкий, 2001]

Перфторан – опалесцирующая эмульсия с голубоватым оттенком, без запаха. Во время хранения находится в замороженном состоянии.

Препарат представляет собой эмульсию перфторуглеродов с общей концентрацией 10 об.%. Эмульсия включает два перфторуглерода - перфтордекалин (7 об.%) и перфторметилциклогексилпиперидин (3 об.%), а также эмульгатор проксанол 268. Подобная композиция обеспечивает высокую и стабильную дисперсность эмульсии при оптимальном соотношении кислородной емкости препарата и степени кумуляции перфторуглеродов в тканях. Удельный вес перфторуглеродов примерно 2 г/см<sup>3</sup>.

Перфтордекалин имеет высокую кислородную емкость и быстро покидает организм, но образует нестабильные эмульсии. Перфторметилциклогексилпиперидин имеет меньшую кислородную емкость и относительно долго задерживается в клетках РЭС, но его присутствие в препарате обеспечивает надежную стабильность и высокую дисперсность эмульсионной смеси с перфтордекалином.

Частицы перфтордекалина достаточно быстро покидают кровоток (в течение 20-30 часов) и удаляются из циркулирующей крови в основном через легкие. Примерно 20-30% введенных в организм перфторуглеродов аккумулируется на более длительный срок. Временная кумуляция перфторметилциклогексилпиперидина осуществляется макрофагами печени, селезенки, костного мозга, легких, жировой ткани. В эксперименте на крысах с замещением перфтораном 65% ОЦК установлено, что период полувыведения перфторуглеродов из макрофагов составляет для перфтордекалина 14 дней (полное выведение 30 дней), для перфторметилциклогексилпиперидина 90 дней (полное выведение 18-24 месяца). Небольшая часть перфторугле-

родов выводится с желчью. Эмульгатор проксанол полностью выводится из организма с мочой в течение 1-2 суток.

В состав перфторана входят хлористые соли натрия, калия и магния, гидрокарбонаты, фосфаты, глюкоза, ионы фтора. рН 7,2-7,8. Осмолярность перфторана 280-340 мосмоль/л. Относительная вязкость 2,5 сП. Средний размер частиц эмульсии составляет 0,06-0,08 (0,03-0,12) мкм. Для сравнения: диаметр эритроцита - 7,2-7,8 мкм (примерно в 100 раз больше размера частиц эмульсии перфторана), диаметр капилляра 2-4 мкм, длина - до 10-12 мкм.

Как уже было сказано, растворимость кислорода в перфторуглеродах, как и в воде, определяется линейным законом Генри для идеальных газов: растворимость идеальных газов прямо пропорциональна их парциальному давлению над жидкостью. Растворимость идеального газа в жидкостях прямо пропорциональна коэффициенту его растворимости в этих жидкостях.

Коэффициент растворимости кислорода для воды равен 0,0031 об% на 1 мм рт. ст. Для перфторуглеродов и поверхностно-активного вещества проксанола-268, входящих в состав перфторана, этот коэффициент равен 0,053 об% на 1 мм рт. ст., то есть растворимость кислорода в указанных перфторуглеродах в 18 раз выше, чем в воде.

С учетом содержания в перфторане перфторуглеродов и проксанола 268, коэффициента растворимости в них кислорода (0,053 об%), содержания воды (88 об%) и коэффициента растворимости в ней кислорода (0,0031 об%) легко рассчитать, что в 100 мл перфторана при  $pO_2$  760 мм рт. ст. растворяется 6,9 мл кислорода (6,9 об%). Прямые измерения содержания кислорода в перфторане, оксигенированном кислородом при  $pO_2$  760 мм рт. ст., подтверждают эти вычисления. Подобные же расчеты показывают, что при  $pO_2$  640 мм рт. ст. (ориентировочная величина  $pO_2$  в альвеолярном воздухе и в артериальной крови при дыхании чистым кислородом при атмосферном давлении 760 мм рт. ст.) перфторан способен растворить 5,8 об% кислорода.

При дыхании обычным атмосферным воздухом, содержащим 21% кислорода, и при атмосферном давлении 760 мм рт. ст. парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе составляет 100 мм рт. ст. В этих условиях в перелитом перфторане после прохождения через легочные капилляры растворяется 0,9 об% кислорода.

Итак, при  $pO_2$  640 мм рт. ст. (величина, соответствующая  $pO_2$  альвеолярного воздуха и артериальной крови при дыхании

100% кислородом в условиях нормального атмосферного давления, равного 760 мм рт. ст.) в перфторане растворяется 5,8 об% кислорода. Циркулирующая кровь при дыхании чистым кислородом в норме насыщается кислородом до уровня кислородной емкости, то есть до уровня максимального количества кислорода, которое могут захватить 100 мл данной крови.

Кислородная емкость крови определяется умножением константы Гюфнера (1,34 - 1,39 мл кислорода / 1 грамм гемоглобина) на содержание гемоглобина в граммах в 100 мл крови, и сложением полученной величины с количеством кислорода, растворенного в плазме (вычисляется умножением коэффициента растворимости кислорода для плазмы 0,0031 об% на парциальное давление кислорода в мм рт. ст. и соотношения с объемом плазмы в 100 мл крови). Расчет показывает, что при гемоглобине крови 150 г/л, гематокрите 50% и дыхании 100% кислородом содержание кислорода в крови будет равно (без учета физиологического шунта крови) 21,1 об%.

Эта полностью насыщенная кислородом кровь при нормальном парциальном давлении кислорода в тканях (40 мм рт. ст.) и благоприятном состоянии микроциркуляции в соответствии с закономерностями диссоциации оксигемоглобина отдает тканям из каждых 100 мл артериальной крови  $\frac{1}{4}$  часть захваченного в легких кислорода, то есть 5,3 мл (об%) кислорода. В тех же условиях каждые 100 мл перфторана, насыщенные кислородом при дыхании 100% кислородом, в соответствии с законом Генри отдают тканям 3,48 (об%) кислорода, то есть много (66%) в сравнении с отдачей кислорода кровью, имеющей высокое содержание гемоглобина (15 г%) и насыщенной кислородом до уровня кислородной емкости при дыхании 100 % кислородом.

Перфторан обладает высокой способностью растворять двуокись углерода (углекислый газ) - продукт клеточного дыхания тканей. В жидких перфторуглеродах растворение углекислого газа минимум в 4 раза больше, чем кислорода, которое может достигать 50 об%.

Перфторуглероды увеличивают вымывание двуокиси углерода из тканей, что, в частности, при спонтанном дыхании проявляется увеличением после переливания перфторана парциального напряжения двуокиси углерода в капиллярной и венозной крови и соответствующими изменениями их КЩС.

### **III.2. Технология хранения и применения перфторана**

Перфторан выпускается в стеклянных флаконах по 100 и 200 мл. Перед продажей каждая серия препарата проходит жесткий контроль и получает сертификат качества продукта.

Согласно инструкции МЗ РФ (от 24.12.2002) перфторан может храниться в замороженном виде в морозильной камере бытового электрохолодильника при контролируемой температуре от  $-4^{\circ}\text{C}$  до  $-18^{\circ}\text{C}$  до 3 лет. Запрещается хранить препарат при температуре ниже  $-18^{\circ}\text{C}$ . Транспортировка препарата допускается только в замороженном состоянии. В размороженном виде перфторан можно хранить в бытовом электрохолодильнике при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  до 2 недель. Размораживание препарата следует производить только при комнатной температуре. Запрещено размораживать препарат при температуре выше  $+30^{\circ}\text{C}$ . Допустимо размораживание перфторана в холодной воде. После разморозки флакон необходимо 1-2 раза осторожно перевернуть для достижения однородности перфторана. Допустимо 5-кратное размораживание препарата.

**Соблюдение предписанных температурных режимов хранения и разморозки препарата должно быть абсолютным.** Это важнейший фактор сохранения субмикронной структуры и высокой дисперсности эмульсии.

Перед введением перфторана необходим тщательный визуальный контроль его качества. Перфторан не пригоден к использованию, если после размораживания имеются признаки расслоения эмульсии (появление несмешивающихся фаз) или появляется осадок (бесцветные маслянистые капли или белый осадок на дне флакона).

Вводится перфторан внутривенно капельно и струйно в дозах от 5 до 30 мл/кг (в аппаратах искусственного кровообращения до 40 мл/кг). Максимальные дозы (до 20 мл/кг) применяют при острых гиповолемиях.

Наиболее эффективно перфторан осуществляет газотранспортную функцию в первые 6 часов после переливания при дыхании чистым кислородом, а при непереносимости такого дыхания - воздухом, обогащенным до 60-70% кислородом.

Перфторан можно смешивать в одной переливающей системе с глюкозо-солевыми растворами. Перфторан недопустимо смешивать в одной переливающей системе с декстранами (полиглюкином, реополиглюкином и др.) и препаратами гидроксипропилированных крахмалов. Указанные кровезаменители при смешивании с перфтораном нарушают дисперсионную стабильность, что приводит к укрупнению частиц эмульсии и может

спровоцировать тромбоэмболические осложнения. При необходимости эти препараты нужно вводить или параллельно в другую вену или в ту же после окончания инфузии перфторана.

Внутривенное введение перфторана всегда начинают с *биологической пробы* (Приказ № 363 от 25.11.2002 г.). Проба проводится в 3 этапа. Введение начинают с 3-5 капель за 1 минуту (1 капля через 20-12 секунд), после чего делают перерыв на 3 минуты и наблюдают за состоянием больного с обязательным измерением артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений. При отсутствии каких-либо изменений в состоянии больного переливают 30 капель за 1 минуту (1 капля через 2 секунды) и опять останавливают переливание на 3 минуты, измеряют те же показатели гемодинамики. При отсутствии проявлений непереносимости перфторан переливают с избранной скоростью. Результаты биологической пробы должны быть обязательно занесены в историю болезни.

При введении перфторана возможно возникновение аллергических реакций (крапивница, кожный зуд), чувства жара, иногда озноба, удушья, гипертермии, тахикардии, снижения АД, за грудиных и головных болей, анафилактоидных<sup>1</sup> реакций.

Для исключения реакций на введение препарата рекомендуется предварительно ввести реципиенту внутривенно хлористый кальций (5-10 мл 10% раствора). В случаях появления реакции необходимо уменьшить скорость или прекратить введение препарата и ввести реципиенту внутривенно 60-90 мг преднизолона, внутримышечно 2 мл 0,5% раствора реланиума и 2 мл 1% раствора димедрола. При необходимости переливают солевые кристаллоидные растворы, применяют кардио- и вазотоники (дофамин, мезатон и др.), проводят инфузию растворов альбумина.

Следует подчеркнуть, что при строгом соблюдении правил хранения, размораживания, трансфузии перфторана, учете показаний и противопоказаний к его применению, побочные реакции наблюдаются довольно редко (1,5 - 2%) и легко купируются.

### ***III.3. Положительные эффекты применения перфторана***

Многочисленные, объективно установленные, положительные эффекты переливаний перфторана поставили его в ряд

---

<sup>1</sup> - не путать с анафилактическими, которые протекают с обязательным иммунным ответом организма и приводят к формированию в дальнейшем различных аллергических реакций у реципиента

наиболее эффективных современных средств лечения многих патологических состояний. Главные из этих эффектов.

1) **Способность препарата переносить кислород из легких в ткани и двууглекислый газ из тканей в легкие** - главное благоприятное отличительное свойство перфторана в сравнении с обычными кровезаменителями. Это свойство перфторана реализует главную цель его создания - возможность эффективного восполнения искусственной средой критической утраты кислородотранспортирующих элементов при кровопотере.

При дыхании кислородом перфторан может обеспечить до 30% необходимого организму транспорта кислорода к тканям. При массивных кровопотерях перфторан не может полностью (на 100%) заменить кислородотранспортную функцию крови, но он способен осуществить большой дополнительный транспорт кислорода.

Сказанным не ограничивается положительный вклад перфторана в кислородный режим организма.

Как уже отмечалось, скорость оксигенации и дезоксигенации перфторуглеродов очень высокая. Кислород в перфторуглеродах растворяется в 18-20 раз лучше, чем в окружающей воде плазмы. Суммарная поверхность частичек эмульсии перфторана огромна: в 100 мл перфторана общая поверхность частичек эмульсии достигает  $847 \text{ м}^2$  (для сравнения в 100 мл крови содержится в среднем  $4,5 \cdot 10^{11}$  эритроцитов, образующих суммарную поверхность в  $70 \text{ м}^2$ ).

После переливания перфторана создается система "перфторан + циркулирующая кровь". В этой системе каждый циркулирующий эритроцит окутан облаком соприкасающихся частичек перфторана, образующих суммарно *чрезвычайно большую поверхность газообмена*. Через большую площадь этой поверхности частичек кислород и двуокись углерода чрезвычайно быстро либо растворяются в перфторуглеродах, либо покидают их, что зависит от парциального давления кислорода и двуокиси углерода в среде, окружающей частички перфторана.

Таким образом, частички эмульсии перфторана резко усиливают в организме естественные потоки кислорода и двуокиси углерода, совокупность которых лежит в основе дыхания и окислительно-восстановительного метаболизма организма.

Частички эмульсии перфторана быстро проникают в мембраны эритроцитов, эндотелиальных клеток сосудов легких и других органов. При этом частички перфторана в плазме крови, в мембранах эритроцитов и эндотелия, соприкасаясь, динамически складываются в цепочки ("жемчужные нити"), которые об-

разуют каналы, мостики, шунты, по которым кислород и углекислый газ мгновенно передаются, шунтируются, перетекают в направлениях более низкого их парциального давления, тем самым увеличивая массообмен газов. Накопление перфторуглеродов в эндотелии сосудов снижает сопротивление для газов этого сильнейшего диффузионного барьера.

Итак, вклад перфторана в транспорт газов в организме складывается из дополнительной емкости для газов и, что особенно существенно, из высокоэффективной ("эстафетной") передачи газов, а также раскрытия капилляров. Физиологически важно и то, что перфторан создает в тканях в быстро протекающем процессе потребления кислорода из крови его, образно говоря, «подпорку» по мере потребления [Иваницкий, 1996, 2001].

2) Частицы перфторана, как уже отмечалось, в 100 раз меньше эритроцита, что позволяет им свободно проходить через спазмированные капилляры и осуществлять эффективный газообмен **в ишемизированных тканях** и удалять накапливающиеся токсические недоокисленные продукты и биологически активные вещества. При развитии ишемии тканей сужение приносящих артериол сопровождается превращением большого числа капилляров ишемизированных тканей в плазматические (т.е. содержащие только плазму). В результате патологического процесса централизации кровообращения (наблюдающегося при критических состояниях любого генеза) ткани не получают необходимого количества кислорода и питательных веществ, в тканях накапливаются недоокисленные продукты, уменьшается количество межтканевой жидкости и отток лимфы. При устранении причины ишемии спазмированные капилляры раскрываются, но сначала превращаются в плазматические за счет присоединяющегося микротромбоза капилляров и, лишь в последующем, при «вымывании» микротромбов при адекватной инфузионной терапии, постепенно становятся нормально функционирующими, содержащими эритроциты.

Изменения капиллярного кровотока при развитии ишемии и при ее устранении обосновывают целесообразность применения в этих ситуациях перфторана, который свободно проникает в плазматические и частично закрытые капилляры, активизирует микроциркуляцию, оказывает детоксикационный эффект и обеспечивает высокую оксигенацию тканей. Обычные коллоидные кровезаменители, наоборот, обладают отрицательным влиянием на все параметры свертывающей системы крови и не могут улучшить кислородный режим тканей. В частности, уста-

новлено, что у больных облитерирующим эндартериитом после введения перфторана в дозе 6 мл на кг массы тела приращение тканевого парциального напряжения кислорода составляет в среднем 30%, в то время как при переливании реополиглюкина в такой же дозе оно составляет около 6% [Иваницкий, 1996; Маевский, 2004].

3) Перфторан обладает ярко выраженной **способностью сорбировать биологически активные вещества**, что связано с огромной общей поверхностью частичек эмульсии перфторана. Активно сорбирующая поверхность перфторана достигает, как уже было сказано, 847 м<sup>2</sup> на 100 мл эмульсии. Исходя из этого, сорбирующая поверхность 500 мл перфторана составляет около 4200 м<sup>2</sup>, что примерно в 20 раз больше сорбирующей поверхности эритроцитов, содержащихся в объеме циркулирующей крови человека, и более чем в 2000 раз больше поверхности его тела.

Способность препарата сорбировать липиды обосновывает высокую целесообразность его инфузии при тяжелых скелетных травмах, всегда связанных с угрозой жировой эмболии, при гиперлипидемиях любого генеза (атеросклероз и др.). Показано, что 1 мл перфторана связывает 10 мг липидов.

Сорбционная способность перфторана является одним из важнейших факторов его высокой детоксикационной активности [Терешина, 2002].

4) Перфторан обладает ярко выраженной **способностью стимулировать диурез**.

Диуретический эффект перфторана связан, прежде всего, с улучшением микроциркуляции и кислородного режима почек. Большое значение имеет и улучшение реологических свойств крови. Эта особенность препарата позволила использовать его в качестве диагностического средства, используемого для отбора трупных почек для нужд трансплантологии. Появление и усиление диуреза после введения перфторана свидетельствует о достаточной функциональной сохранности трупной почки и ее пригодности для трансплантации больному.

Диуретический эффект перфторана является одним из факторов его противоотечного действия при отеке головного мозга.

5) Перфторан оказывает выраженный **мембраностабилизирующий эффект**.

В основе этого действия перфторана лежит растворение частиц эмульсии перфторана в мембранах эндотелия, эритроцитов и других клеток, что активизирует поступление кислорода

в клетки, тормозит процессы перекисного окисления липидов и транспорта ионов кальция внутрь клеток, улучшает течение в клетках энергопродуцирующих процессов. Мембраностабилизирующий эффект перфторана проявляется **защитным (протекторным) воздействием** на клетки крови и сосудистого русла, что повышает их резистентность к действию самых различных повреждающих факторов (ишемия, гипотермия, реоксигенация, токсемия и др.) [Воробьев, 1988; Маевский, 2004].

6) Инфузии перфторана обладают высоким **детоксикационным эффектом**. Он обусловлен описанными выше способностью перфторана улучшать кислородный режим тканей, мембраностабилизирующим действием препарата, большой суммарной сорбционной поверхностью частичек эмульсии, выраженной способностью стимулировать диурез и функциональную активность систем естественной детоксикации организма, осуществлением "эстафетной" детоксикации, которая проявляется сорбцией токсинов в очагах их образования и транспортировкой иммобилизованных токсинов к органам естественной детоксикации (почкам, печени, ЖКТ и др.).

7) Перфторан **улучшает кислородотранспортную функцию** как циркулирующих, так и переливаемых донорских эритроцитов, а именно - их способность захватывать в легких кислород, транспортировать и отдавать его тканям. Улучшение кислородотранспортной функции эритроцитов под воздействием перфторана является отражением мембраностабилизирующего эффекта, повышения интенсивности синтеза в эритроцитах аденозинтрифосфата (АТФ) и 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). Увеличение содержания в мембранах эритроцитов АТФ повышает их способность к эластической деформации, то есть к обратимой способности изменять свою конфигурацию и проходить, благодаря этому, через узкие для них капилляры (диаметр капилляра в 2-3 раза меньше диаметра эритроцита), осуществлять в капиллярах газообмен. Содержание в эритроцитах 2,3-ДФГ определяет способность оксигемоглобина отдавать в капиллярах тканям кислород, повышает эффективность одного из важнейших заключительных этапов транспорта кислорода гемоглобином эритроцитов [Маевский, 2004].

8) Перфторан, повышая эффективность энергопродуцирующих процессов в эритроцитах, **увеличивает электроотрицательные заряды оболочек эритроцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия**, что повышает суспензионную стабильность крови, улучшает ее реологические характеристики, препятствует образованию агрегатов крови, активизирует микроциркуляцию

в тканях, увеличивает гемодинамический эффект инфузии препарата: обеспечивает в сосудах осевой ток форменных элементов крови, вызывает распад ложных агрегатов (на ранних стадиях критических состояний), что реканализирует микрососудистое русло. Возрастание поверхностного заряда мембран клеток связано и с действием эмульгатора (проксанола).

9) Инфузии перфторана **снижают вязкость крови** в различных участках сосудистого русла как в областях с быстрым кровотоком, так и в областях с медленным кровотоком. Это обусловлено как только что рассмотренными эффектами перфторана, так и низкой вязкостью перфторана: вязкость перфторана 2,5 сантипуаза, вязкость цельной крови - около 5 сантипуаз в норме (большая зависимость от величины гематокрита крови, состояния эластической деформируемости эритроцитов и состава крови).

10) Включение перфторана (даже в небольших дозах) в состав инфузионно-трансфузионной терапии при массивных кровопотерях, тяжелых заболеваниях, травмах предотвращает развитие или **снижает тяжесть синдрома острого повреждения легкого**, а также других осложнений. Связано это с рассмотренными выше эффектами перфторана [Усенко, 1999а].

11) Высокоэффективно **местное применение** перфторана (особенно оксигенированного) при ожогах, перитоните и других воспалениях, при проведении лаважа трахеобронхиального дерева, а также в офтальмологии. Перфторан оказывает при этом локальное детоксикационное и очищающее действие, улучшает кислородный режим тканей.

12) Введение перфторана при лечении кровопотери и гиповолемий активизирует иммунную систему [Иванов, 1995; Плужников, 1998; Кузнецова, 2001]. Иммуномодулирующее (как правило, активирующее) действие перфторана отмечается в большинстве работ в ранние сроки после введения препарата [Войтенков и др., 2001].

Существенное улучшение под воздействием перфторана транспорта газов в организме и другие вышерассмотренные благоприятные эффекты его применения **в полной мере проявляются и при переливании препарата в малых объемах, порядка 1 мл/кг**. Очевидно, что при инфузиях любых кровезаменителей-переносчиков кислорода главное заключается не в их кислородной емкости, а во вкладе этих кровезаменителей в эффективизацию транспорта кислорода к клеткам [Селиванов, 2003; Маевский, 2004].

Применение малых доз перфторана экономически более выгодно для ЛПУ, что открывает широкие возможности использования перфторана в разнообразных клинических ситуациях (при лечении циркуляторных гипоксий и ишемий различного генеза, при массивных гемотрансфузиях, при заготовке у больного аутокрови и др.).

#### **III.4. Преимущества перфторана в сравнении с донорскими эритроцитсодержащими средами (цельной кровью, эритроцитной массой и эритроцитными взвесями)**

Бесспорные преимущества кровезаменителей с функцией переноса газов в сравнении с трансфузиями донорских эритроцитсодержащих сред были установлены уже при их первых клинических испытаниях. Перфторан имеет следующие неоспоримые достоинства:

1) Отсутствие проблем изосерологического подбора, опасностей и осложнений совместимости, присущих трансфузиям донорской крови. При использовании перфторана не требуется определения групп крови и резус-фактора, исключены реакции иммунной несовместимости.

2) Возможность незамедлительного эффективного устранения декомпенсированной анемии при острой тяжелой кровопотере (травмы, хирургические операции).

3) Безопасность в плане переноса гемотрансмиссивных инфекций.

4) Отсутствие опасности интоксикации, связанной с использованием различных консервантов при заготовке препаратов крови, что особенно актуально при массивном кровезамещении (цитратный шок, токсические эффекты, ДВС-синдром, ухудшение реологических свойств и микроциркуляции, поражение дыхательных функций легких и пр.).

5) Возможность промышленной наработки и создания неограниченного резерва перфторана на случай каких-либо чрезвычайных ситуаций (катастрофы, войны, аварии и т.п.).

6) Длительный срок годности, возможность применения в любых условиях.

7) Универсальность действия, позволяющая с большим эффектом применять препарат при самых различных патологических состояниях, сопровождающихся развитием гипоксии и ишемии (гиповолемия различного генеза, снижение кислородной емкости, ухудшение реологических характеристик крови, токсемия, нарушение кровообращения в системе микроциркуляции, снижение газотранспортных свойств эритроцитов и пр.).

8) Способность улучшать кровоток в ишемизированных и трансплантируемых органах.

9) Улучшение функции почек и стимуляция диуреза.

10) Улучшение газообмена в легких и способность предотвращать поражение недыхательных функций почек при тяжелых заболеваниях, травмах, массивных гемотрансфузиях.

### III.5. Недостатки перфторана?

Если говорят только о положительных эффектах препарата, значит, говорят не все. Ubi mel, ibi fel! (где мед, там и яд!). Все дело в балансе - соотношении хорошего и плохого. У перфторана перевес положительных свойств абсолютен. Важно и умение грамотно применять препарат. Перфторану нередко вменяют в вину качества, которые при ближайшем рассмотрении не всегда оказываются недостатками, а иногда – преимуществами.

1) Возможность развития реакций непереносимости.

Побочные реакции возможны при введении любого инфузионного препарата. Вероятные причины реакций непереносимости перфторана: индивидуальная высокая чувствительность к препарату, чрезмерная скорость инфузии, нарушение температурных условий хранения и подготовки препарата (хранение при температуре ниже минус 18°C, быстрое размораживание при высокой температуре (более 30°C), перегревание растаявшего препарата, сильное встряхивание перфторана после размораживания, длительное хранение после размораживания без соблюдения предписанного температурного режима (+4°C)), нарушение правил транспортировки (продолжительная грубая транспортировка препарата в размороженном состоянии), смешивание перфторана во время переливания с несовместимыми препаратами (декстраны, ГЭК), многократные повторные (более 5 раз) замораживания и оттаивания препарата, невыявление при визуальной оценке пригодности препарата для инфузии после размораживания. Важнейшее условие своевременного выявления реакции непереносимости это обязательное проведение **биологической пробы**.

2) Возможность выраженного снижения артериального давления при быстрой инфузии перфторана и чрезмерного усиления гипотензивного эффекта при использовании средств, снижающих АД (натрия тиопентал, фторотан, ганглиоблокаторы, промедол и др.). Указанный гипотензивный эффект связан с несоответствием емкости «раскрытого» русла системы микроцир-

куляции, что требует дополнительного введения жидкости в сосудистое русло.

Лечение: замедление темпа переливания перфторана до повышения и стабилизации АД, применение внутривенно кортикостероидов (30-60 мг по преднизолону), кардио- и вазотоников (дофамин, мезатон и др.), введение внутривенно дофамина (5-10 мкг/кг/мин) только на фоне инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами и небольшими дозами плазмаэкспандеров, отказ от инфузии перфторана при сохраняющейся гипотонии.

3) Необходимость хранения в замороженном состоянии и длительное оттаивание при комнатной температуре перед переливанием. Этот недостаток в значительной мере снимается допустимостью хранения препарата до 2 недель в растаявшем состоянии в электрохолодильнике при + 4°C. Опыт показал, что очень удобна следующая схема использования перфторана: препарат размораживают в необходимых условиях и хранят в размороженном виде в течение около 2 недель в холодильнике. Если за это время его не используют до конца, то размораживают другую бутылку, а оставшуюся – вновь замораживают. Такое чередование бутылок позволяет всегда держать наготове размороженный препарат без нарушения температурного режима хранения [Богданов, 2007].

4) Несовместимость перфторана в одной переливающей системе с гемодинамическими растворами коллоидов, имеющими большую молекулярную массу или хотя бы небольшую примесь фракций с большой молекулярной массой (гидроксиэтилированные крахмалы, полиглюкин, реополиглюкин и др.). Смешивание с этими коллоидами приводит к утрате перфтораном суспензионной стабильности, укрупнению частиц эмульсии и к тяжелым реакциям непереносимости при переливании.

Как уже говорилось выше, при необходимости эти препараты можно вводить или параллельно в другую вену или в ту же после окончания инфузии перфторана. Кроме того, перфторан можно смешивать в одной переливающей системе с глюкозо-солевыми растворами.

5) Сравнительно небольшая кислородная емкость перфторана, связанная с небольшой концентрацией перфторуглеродов в перфторане (10 об% или 20% по весу). Этот недостаток во многом нивелируется отмеченным ранее значительным увеличением массобмена кислорода при переливании перфторана и увеличением кислородотранспортной мощности препарата при ингаляциях кислорода.

6) Высокая стоимость перфторана.

Этот недостаток перфторана на поверку оказывается его преимуществом: использование перфторана позволяет в большинстве случаев избежать длительного использования более дорогих препаратов (последние поколения антибиотиков, 20% альбумин) как на этапе лечения, так и в реабилитационном периоде, сократить сроки лечения и, соответственно, его стоимость. Ретроспективный клинико-экономический анализ эффективности применения Перфторана при трансплантации почки, ожогах и отравлениях позволил оценить результаты лечения по длительности стационарного лечения, его стоимости, частоте послеоперационных осложнений (при наличии операции) и летальности. Исследование показало, что применение перфторана позволило значительно снизить летальность, а также существенно сократить сроки пребывания больного в стационаре и общую стоимость лечения. Из всех исследованных пациентов применение перфторана оказалось наиболее эффективным у больных токсикологического профиля: в группе данных пациентов летальность составляла 4,34%, а в группе без применения перфторана не было ни одного выжившего [Багненко, 2005].

Суммируя вышесказанное, следует подчеркнуть, что при строгом соблюдении правил хранения, размораживания, трансфузии перфторана, учете показаний и противопоказаний к его применению, побочные реакции наблюдаются довольно редко (1,5 - 2%) и легко купируются, а отмеченные недостатки препарата представляются несущественными.

### III.6. Противопоказания к применению перфторана

1) Геморрагические диатезы (гемофилия, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, гемодилуционная коагулопатия, гипергепаринемия и др.).

2) Неостановленное кровотечение.

Эти два противопоказания связаны с тем, что перфторан, снижая вязкость крови, может увеличить проявления геморрагических диатезов и усилить неостановленное кровотечение.

3) Беременность. Согласно инструкции МЗ РФ от 24.12.2002 г. во время беременности перфторан может использоваться только по жизненным показаниям.

4) Индивидуальная непереносимость препарата.

5) Наличие аллергических заболеваний и коллагенозов в анамнезе.

#### **IV. Информированное (осознанное) добровольное согласие больного-реципиента на введение перфторана**

Необходимым предварительным условием инфузии перфторана ввиду возможности развития ятрогенных осложнений, является получение от больного-реципиента письменного информированного (осознанного) добровольного согласия на ее проведение.

Информированное добровольное согласие пациента оформляется в соответствии со статьей 32 "Основ законодательства Российской Федерации об охране граждан" от 22.07.03. N 5487-1 (См.: Ведомости СНД и ВС РФ 19.08.93..N 33. ст. 1318).

Согласно статье 32 указанных "Основ" в случаях, когда состояние пациента не позволяет выразить информированное добровольное согласие и отсутствуют его законные представители, решение о введении препарата принимает консилиум врачей, а при невозможности его собрать - лечащий (дежурный) врач с оформлением соответствующей записи в истории болезни с последующим уведомлением должностных лиц и законных представителей больного.

Официально утвержденной формы информированного добровольного согласия на переливание перфторана нет. Целесообразно осуществить его в форме, рекомендуемой приказом МЗ РФ N 363 от 25.11.2002. для переливания компонентов крови.

Образец

## СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА ОПЕРАЦИЮ ПЕРЕЛИВАНИЯ ПЕРФТОРАНА

Я (Ф.И.О.), получил разъяснения по поводу введения перфторана. Мне объяснены лечащим врачом необходимость, цель, характер и особенности процедуры введения перфторана, возможные осложнения, в случае развития которых я согласен на проведение всех нужных лечебных мероприятий. Я извещён о вероятном течении заболевания при отказе от введения перфторана.

Я имею возможность задавать любые интересующие меня вопросы касательно состояния моего здоровья, течения заболевания и плана лечения и получил на них удовлетворившие меня ответы.

Я получил информацию об альтернативных методах лечения, а так же об их примерной стоимости.

Беседу провел врач (Ф.И.О. и подпись врача)

Дата

Я согласен с предложенным планом лечения, в чем расписался собственноручно \_\_\_\_\_  
(подпись пациента),

или расписался законный представитель больного  
\_\_\_\_\_ (подпись, Ф. И. О.),

или удостоверяют присутствовавшие при беседе:  
\_\_\_\_\_ (подпись врача, Ф.И.О.),  
\_\_\_\_\_ (подпись свидетеля, Ф.И.О.).

Пациент не согласился (отказался) от предложенного лечения, в чем расписался собственноручно \_\_\_\_\_  
(подпись пациента),

или расписался законный представитель больного  
\_\_\_\_\_ (подпись, Ф.И.О.),

или удостоверяют присутствовавшие при беседе:  
\_\_\_\_\_ (подпись врача, Ф.И.О.),  
\_\_\_\_\_ (подпись свидетеля, Ф.И.О.).

Добровольное согласие обязательно вносится (подшивается) в карту стационарного больного или в карту амбулаторного больного.

## **V. Применение перфторана в лечебной практике**

Несмотря на относительно короткий период времени, прошедший с того момента, когда стало возможным широкое клиническое применение перфторана, существует обширная литература о его высокой эффективности при самых различных патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией, нарушениями реологии и микроциркуляции крови, перфузией органов и тканей, интоксикацией, воспалением. Уникальные свойства препарата делают его незаменимым компонентом инфузионно-трансфузионной терапии в лечении критических состояний различного генеза.

### **1. Лечение острых кровопотерь**

При лечении острой кровопотери перфторан используется наиболее часто [Ерошкин, 1992; Крылов, 1994; Тиканадзе, 1997; Горюшкин, 1999; Гридчик, 1999; Клигуненко, 1999a, 1999b, 2001; Лубнин, 1999, 2002; Мороз, 1999b; Сухоруков, 1996, 2007, 2008; Усенко, 1999; Хачатурова, 1999; Бирюков, 2001; Захаров, 2001; Лазаренко, 2002, 2003; Евсеев, 2003; Кемеров, 2004; Богданова, 2004; Богданов, 2007; и др.]. Анализ данных анкетирования учреждений, применявших перфторан, показал, что острая кровопотеря составила 78% показаний к его назначению [Вечерко и др., 2003]. Вполне очевидно, что наибольшая частота применения перфторана при лечении острых кровопотерь связана с тремя моментами:

- острая кровопотеря является одним из наиболее распространенных повреждений,
- эффективное лечение острой кровопотери относится к числу высокоактуальных проблем современной медицины,
- перфторан изначально разрабатывался как препарат для лечения острой кровопотери.

Патогенетически адекватная инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери должна моделировать и усиливать естественные защитно-приспособительные реакции организма в ответ на острое уменьшение объема циркулирующей крови. Первостепенные задачи лечения острой кровопотери - это остановка кровотечения, возможно быстрое устранение возникшей гиповолемии и гипоксии (несоответствия потребности в кислороде и возможностями организма удовлетворения этой потребности).

Перфторан, обладающий кислородотранспортной функцией, положительным влиянием на реологические свойства крови,

способностью улучшать кровообращение в системе микроциркуляции, улучшать тканевое дыхание и другими эффектами, является патогенетическим средством лечения острой кровопотери. Использование оксигенотерапии в том или ином виде в интенсивной терапии острой кровопотери позволяет усилить данные эффекты перфторана. Использование перфторана позволяет уменьшить проявления анемической и циркуляторной гипоксии, значительно, в 2-3 раза, уменьшить объем гемотрансфузий, нивелировать их неблагоприятные эффекты.

## **2. Абдоминальная хирургия**

Применение перфторана при заболеваниях органов брюшной полости обусловлено способностью препарата помимо улучшения кислородного режима органов и тканей, оказывать детоксицирующий эффект и улучшать работу систем естественной детоксикации. Отмечен выраженный лечебный эффект перфторана в колопроктологии [Ханевич, 1999; Хачатурова, 1999], при синдроме спланхнитической ишемии у септических больных [Усенко, 1999b], в хирургической гепатологии [Распутин, 1999, 2000], при лечении перитонита [Гридчик, 1999; Гусейнов, 1999], острого осложненного холецистита [Магомедов, 2004], гепатита [Ковеленов, 2003], в комплексном лечении хронических гастродуоденальных язв [Лазаренко, 2002; Евсеев, 2003; Луцевич, 2003]. Перфторан оказался эффективной альтернативой гемотрансфузиям при абдоминальных операциях у больных пожилого возраста при проведении острой нормоволемической гемодилюции [Усенко, 2004a].

## **3. Торакальная хирургия**

На целесообразность применения перфторана в торакальной хирургии и при заболеваниях бронхов и легких указывают сообщения о высокой эффективности его инфузий при хирургическом лечении рака легкого [Бирюков, 2001], при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких и при хроническом обструктивном бронхите [Жилин, 1999], при тяжелой торакальной травме [Бисенков, 1995; Мороз, 1999b; Клигуненко, 2004]. Установлено, что эндотрахеальное введение перфторана обеспечивает профилактику или лечение респираторных нарушений при политравме, ингаляционных отравлениях и при кислотно-аспирационном пневмоните [Усенко, 1999c], в лечении синдрома острого легочного повреждения [Усенко, 2004b]. Применение оксигенированного перфторана для лаважа трахеобронхиального дерева позволяет уже во время процедуры восстановить

проходимость верхних дыхательных путей, что особенно актуально у больных с тяжелыми формами гнойного трахеобронхита, пневмонией, РДСВ, аспирационной пневмонией, синдромом Мендельсона, хроническими бронхообструктивными заболеваниями [Полозова, 2003].

#### **4. Травматология**

Высокая эффективность перфторана отмечена при лечении тяжелых травм груди [Бисенков, 1995; Мороз, 1999с], шокогенной термической травмы [Усенко, 1999а; Полозова, 2003; Бурякова, 2004], черепно-мозговых травм [Мороз, 1999а; Усенко, 1999а; Болтаев, 2004], политравмы [Усенко, 2003].

Инфузии перфторана в дозе 3-4 мл/кг (скорость введения 40 капель в минуту) в 1-3 сутки после тяжелой торакальной травмы оптимизируют газообмен в условиях кислородного дефицита [Мороз, 1999b]. При лечении ожогового шока перфторан является высокоэффективным средством усиления инфузионно-трансфузионной терапии. Инфузии перфторана при шокогенной термической травме, наряду с газотранспортными и реологическими эффектами, оказывают выраженное дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие [Усенко, 1999а; Полозова, 2003]. Дозы переливаемого перфторана, как и состав и дозы стандартной инфузионно-трансфузионной терапии, зависят от тяжести ожогового шока.

В наибольшей мере эффективность перфторана проявляется при лечении ожогового шока средней и большей степени тяжести. Перфторан целесообразно переливать как можно раньше, желательно на месте происшествия, на фоне интенсивной оксигенотерапии и с соблюдением всех принципов лечения ожоговой травмы. При ожоговом шоке средней тяжести перфторан назначают однократно в дозе 3-6 мл/кг. При тяжелом и крайне тяжелом шоке перфторан назначают в первые сутки в дозе порядка 6-7 мл/кг и на третьи сутки в дозе 2-4 мл/кг. Однократное введение перфторана снижает летальность при ожоговом шоке средней степени тяжести на 20,2%, двукратное введение дает дополнительное снижение общей летальности еще на 12,5% [Усенко, 1999а].

Включение в комплексное лечение тяжелой черепно-мозговой травмы инфузий перфторана (5-7 мл/кг, скорость введения 30-60 капель в минуту) существенно уменьшает общую летальность, сокращает продолжительность и значительно увеличивает процент социально-трудовой реабилитации пострадавших [Усенко, 1999а].

При политравме - введение перфторана внутривенно в дозах 5-7 мл/кг или 1,5- 2.0 мл/кг в первые 6-12 часов критического состояния, эндотрахеально при бронхоскопии в дозе 0,25 мл/кг в течение 1-5 суток, энтерально - предварительно оксигенированного перфторана в дозе 1 мл/кг каждые 12 часов в течение первых двух суток - способствует ускоренному выходу больных из критического состояния и снижению летальности [Усенко, 2003].

### **5. Реаниматология**

Высокоэффективным является применение перфторана и в постреанимационном периоде [Криштафор, 1999; Усенко, 1999a]. Авторами установлено, что перфторан благоприятно воздействует на динамику психоневрологического восстановления сознания. Отмечено укорочение коматозного периода (у некоторых больных прояснение сознания наступает уже во время введения перфторана), отсутствие очаговой симптоматики после выхода из комы; в отдаленном периоде - меньшая выраженность невротизации и психопатизации, преобладание положительной эмоциональной настроенности. Рекомендовано назначать перфторан в дозах 5-7 мл/кг под контролем АД и на фоне общепринятой терапии. Первые 100 мл следует вводить медленно капельно (20 капель в минуту), а остальное количество препарата – со скоростью не более 60 капель в минуту. Существенно, что применение перфторана наиболее эффективно в первые 6-12 часов после клинической смерти, но препарат может использоваться и в отдаленном постреанимационном периоде – для лечения постгипоксической энцефалопатии.

### **6. Токсикология**

Выявлен выраженный детоксикационный эффект инфузий перфторана. Внутривенное введение 400 мл перфторана больным с острыми тяжелыми экзогенными отравлениями достоверно снижает в 2,5 раза токсичность сыворотки по тетрахименовому тесту [Полозова, 2003]. Ингаляции перфторана в дозе 0,25 мл/кг продолжительностью по 15 минут 3 раза в сутки снижают проявления воспаления при остром ингаляционном отравлении хлором, повышают продуктивность кашля, ускоряют стихание проявлений интерстициального отека, токсического трахеобронхита и бронхопневмонии [Усенко, 1999c]. В экспериментальных исследованиях перфторан оказался эффективным средством лечения при отравлениях фосфорорганическими соединениями [Волжина, 1999; Шилов, 1999a, 1999b].

Установлено, что использование перфторана в схемах терапии отравлений дихлорэтаном, отличающихся особой тяжестью течения и высокой скоростью развития интоксикации, может существенно повысить эффективность традиционного лечения. Отмечено, что перфторан следует использовать, прежде всего, при тяжелых и крайне тяжелых формах отравления, однократно в дозах до 10 мл/кг, в ранние сроки после отравления [Плужников, 1997]. Разработаны оптимизированные схемы применения перфторана при острых отравлениях различными липофильными ядами [Софронов, 2000].

### **7. Онкология, психиатрия, ВИЧ-инфекция**

Имеются сообщения о способности инфузий перфторана существенно повышать эффективность

- химиолучевого лечения онкологических больных [Васильева, 1999; Петрова, 1999; Бирюков, 2001];
- лечебных мероприятий, обеспечивающих сохранение жизнеспособности пересаженных аутоклет при обширных онкологических операциях с микрохирургической техникой [Осипова, 2001; Ермолаев, 2004];
- традиционного лечения больных белой горячкой [Багдановичене, 1999];
- комплексного лечения больных ВИЧ-инфекцией [Войтенков, 2001; Папуашвили, 1999, Лобзин, 2003; Ковеленов, 2004].

### **8. Офтальмология**

Перфторан и перфторуглероды оказались высокоэффективными средствами лечения гемофтальма различной этиологии и многих других поражений и заболеваний глаз [Федоров, 1997; Захаров, 1995; Шишкин, 1996].

### **9. Трансплантология**

Применение перфторана в трансплантологии явилось новым высокоэффективным диагностическим и терапевтическим методом. Наиболее часто перфторан применяется при трансплантации трупных почек. Реализуется способность перфторана улучшать доставку кислорода и стабилизировать клеточные мембраны, как паренхимы трансплантата, так и эндотелия его сосудов. Введение перфторана является диагностическим тестом и позволяет оценить жизнеспособность трупных почек и их пригодность для трансплантации реципиенту. Установлено, что отсутствие усиления мочеотделения в почках донора при введении перфторана является критерием их отбраковки как непригодных для трансплантации.

Переливание перфторана донору и реципиенту почки является залогом эффективной противоишемической защиты почечного трансплантата [Шумаков, 1987; Онищенко, 1992; МР 99/51; Тарабарко, 1999; Багненко, 2004].

### **10. Ишемические поражения**

С учетом противопоказаний и необходимых предосторожностей перфторан находит применение как вспомогательное средство лечения острого инфаркта миокарда [Усенко, 1999а]. При остром инфаркте миокарда перфторан назначают в первые 6-12 часов болевого приступа. Расчетная доза перфторана 3-5 мл/кг вводится под контролем АД и ЦВД с первоначальной скоростью 4-6 капель в минуту. При хорошей переносимости и невысоких показателях ЦВД скорость введения препарата может быть увеличена до 35-40 капель в минуту. Средняя продолжительность инфузии 400 мл перфторана должна быть не менее 8 часов.

Имеются сообщения об эффективном использовании перфторана при ишемиях самого различного происхождения: поражения сосудов нижних конечностей [Шумаков, 1995; Карпун, 1999; Багненко, 2001].

### **11. Кардиохирургия**

Высокоэффективным оказалось применение перфторана в хирургии сердца [Симанов, 1995; Софронов, 2000; Надирадзе, 2004]. Отмечено, что проведение экстракорпорального кровообращения с использованием перфторана сопровождается повышением резистентности эритроцитов, снижением вязкости крови и практически полным отсутствием гемолиза [Симанов, 1995]. Применение перфторана при искусственном кровообращении улучшает реологические свойства крови, центральную гемодинамику и доставку кислорода тканям на уровне микроциркуляции. Перфторан повышает эффективность кардиопротекции при фармакохолодовой кардиоплегии с использованием оксигенированного кардиоплегического раствора [Максименко, 2003].

### **12. Местное применение перфторана**

Во многих случаях перфторан эффективен при местном применении. Это связано с сорбционными свойствами перфторана, с его стабилизирующим воздействием на клеточные мембраны и благоприятным локальным влиянием на кислотно-основное состояние и газовый состав жидкостей.

При местном применении отмечено ускорение отторжения некротических тканей и регенерации гнойных ран, ускорение деконтаминации брюшной полости при перитоните [Гусейнов, 1999], ускорение заживления ожогов и эпителизации донорских мест при взятии кожных трансплантатов [Крылов, 1999], потенцирование противовоспалительного и противоотечного эффекта [Усенко, 1999с], повышение эффективности мазей "Левосин" и "Левомиколь" [Клигуненко, 1999с]. Местное применение при лепре эмульсии перфторана в виде однократного обкалывания язв и аппликаций на них специальных мазей позволяло добиться заживления язв, не поддающихся терапии другими методами [Ющенко, 2003]. Высокоэффективным оказалось использование иммобилизованных на текстильном носителе перфторана и димексида при лечении язв и длительно не заживающих ран у больных сахарным диабетом [Коленов, 2003]. В гинекологии ранозаживляющее действие перфторана используется при лечении эрозии шейки матки и в комплексном лечении трихомонадного кольпита [Лебедзевич, 1997, 1999]. Во многих исследованиях отмечается, что оксигенация перфторана повышает эффективность его локального применения.

Таким образом, многочисленные клинические публикации позволяют утверждать, что созданный в нашей стране перфторан - перспективный препарат с высокоблагоприятными лечебными эффектами, который может использоваться при различных патологических состояниях, связанных с гипоксией, нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, реологических характеристик крови, интоксикацией и воспалением.

## VI. Заключение

Инфузии перфторана уже в настоящее время, наряду с применением гемодилузии, аутогемотрансфузий и реинфузий крови, занимают ключевую позицию в инфузионно-трансфузионных программах, альтернативных трансфузиям донорских эритроцитсодержащих сред.

Не приходится сомневаться, что в ближайшее время перфторан станет неизменным компонентом инфузионных программ, направленных на борьбу с ишемией, интоксикаций, тяжелой кровопотерей, шоком, трофическими нарушениями, а также в трансплантологии и других областях медицины.

## VII. Тесты контроля и самоконтроля обучения

Известно, что изучение и усвоение любых проблем неотделимо от методов контроля и самоконтроля уровней обучения. Проблема изучения перфторана и его применения не является исключением.

Необходим, прежде всего, классический метод контроля уровней обучения: I уровень - "знания-знакомства" (умение обучающегося познать, различить знакомый ему ранее предмет, явление, определенную информацию), II уровень - "знания-копии" (умение обучающегося пересказать, репродуцировать усвоенную информацию), III уровень - "знания-умения" (умение обучающегося применить полученные знания в практической деятельности), IV уровень - "знания-трансформации". IV уровень - это уровень творчества, умение перенести полученные знания на решение новых задач и проблем.

Отдавая должное классическому методу контроля обучения, не следует пренебрегать другими формами контроля - применением тестов типа А, В, R, N и др.

При этом I уровень классического контроля, как мы полагаем, вполне может быть составлен по принципам составления тестов А-типа. В настоящее время тесты типа А являются наиболее широко используемыми, доминирующими в лицензионных экзаменах. Другие форматы тестовых заданий либо не используются, либо используются как исключение [Кейс, 1996]. Тесты типа А требуют от экзаменуемого выбрать, как правило, один лучший (наиболее вероятный) ответ из серии (4-5) вариантов ответа. Возможно требование нескольких наиболее вероятных ответов, но всегда с точно определенным их числом.

### VII. 1. Тесты I уровня обучения

("знания-знакомства", тесты типа А)

Укажите один или несколько наиболее верных ответов.

1. Создание перфторана позволило:

- А. Решить проблему частичной замены эритроцитсодержащих сред при лечении массивной (30% ОЦК и более) кровопотери.
- В. Решить проблему полной замены эритроцитсодержащих сред при лечении массивной (30% ОЦК и более) кровопотери.
- С. Решить проблему профилактики гемодиллюционной коагулопатии при лечении кровопотери.

- D. Решить проблему профилактики синдрома аллогенной крови.
  - E. Решить проблему цитратной интоксикации при быстрых массивных трансфузиях цитратной консервированной крови.
2. Частицы эмульсии перфторана проникают:
- A. В лимфатические сосуды.
  - B. В тромбированные капилляры.
  - C. В плазматические капилляры.
  - D. В желчные капилляры.
  - E. В почечные канальцы.
3. Перфторуглероды это:
- A. Углероды, имеющие хотя бы одно фторированное соединение.
  - B. Углероды, имеющие не менее 50% фторированных соединений.
  - C. Углероды, имеющие преобладающее число фторированных соединений.
  - D. Углероды, имеющие не менее 6 фторированных соединений.
  - E. Полностью фторированные соединения углеродов.
4. Перфторуглероды:
- A. Все гидрофильны.
  - B. Все гидрофобны.
  - C. Гидрофильны только с линейной структурой.
  - D. Гидрофобны только с циклической структурой.
  - E. Гидрофильны только имеющие метильные группы.
5. Важнейшей характеристикой инфузионных препаратов на основе перфторуглеродов является:
- A. Химическая структура примененного эмульгатора.
  - B. Композиция примененных перфторуглеродов.
  - C. Концентрация частиц эмульсии.
  - D. Суспензионная стабильность эмульсии.
  - E. Наименьший размер частиц эмульсии.
6. Перфторуглероды:
- A. Включаются в обмен углеводов.
  - B. Включаются в обмен липидов.
  - C. Включаются в обмен порфиринов.

- D. Включаются в обмен белка и аминокислот.
- E. Не включаются ни в один вид обмена.

7. Перфторуглероды:

- A. Растворяют любые газы пропорционально их парциальному давлению и в зависимости от коэффициента растворения газа.
- B. Растворяют только кислород пропорционально его парциальному давлению.
- C. Растворяют любые газы только в зависимости от величины их коэффициента растворения.
- D. При температуре выше 40°C растворяют только азот.
- E. Растворяют чистые газы и не растворяют смеси газов.

8. Растворение кислорода в плазме крови в сравнении с его растворением в частицах эмульсии перфторана происходит:

- A. Примерно в 2 раза быстрее.
- B. Примерно в 10 раз быстрее.
- C. Примерно в 20 раз быстрее.
- D. С одинаковой скоростью.
- E. Примерно в 2 раза медленнее.

9. Композиция перфторуглеродов, использованная при разработке перфторана:

- A. Перфтордекалин и перфтороктилбромид.
- B. Перфтордекалин и перфторметилциклогексилпиперидин.
- C. Перфтордекалин и перфтордихлороктан.
- D. Перфтороктилбромид и перфторметилциклогексилпиперидин.
- E. Перфтордихлороктан и перфторметилциклогексилпиперидин.

10. Перфторан представляет собой эмульсию перфторуглеродов с концентрацией:

- A. 10 об%.
- B. 20 об%.
- C. 30 об%.
- D. 40 об%.
- E. 50 об%.

11. Перфторан является эмульсионной смесью перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина в соотношении:

- A. 1 : 2.
- B. 2 : 1.
- C. 1 : 1.
- D. 1 : 3.
- E. 1 : 5.

12. В состав перфторана входит эмульгатор проксанол 268 в концентрации:

- A. 1 об%.
- B. 2 об%.
- C. 4 об%.
- D. 8 об%.
- E. 10 об%.

13. Удельный вес перфторуглеродов:

- A. 1 г/см<sup>3</sup>.
- B. 2 г/см<sup>3</sup>.
- C. 3 г/см<sup>3</sup>.
- D. 4 г/см<sup>3</sup>.
- E. 5 г/см<sup>3</sup>.

14. Основная часть перфторуглеродных частиц эмульсии перфторана удаляется из организма:

- A. Перспирацией через легкие и кожу.
- B. Перспирацией только через легкие.
- C. С мочой.
- D. С кишечным секретом.
- E. С желчью.

15. Эмульгатор проксанол 268 выводится из организма в основном:

- A. Перспирацией через легкие и кожу.
- B. С мочой.
- C. С желчью.
- D. С кишечным секретом.
- E. С желудочным соком.

16. Задержка в клетках РЭС входящего в состав перфторана перфтордекалина достигает, по данным экспериментов на крысах:

- A. 1/2 месяца.

- В. 1 месяца.
- С. 6 месяцев.
- Д. 12 месяцев.
- Е. 24 месяцев.

17. Задержка в клетках РЭС входящего в состав перфторана перфторметилциклогексилпиперидина достигает, по данным экспериментов на крысах:

- А. 1/2 месяца.
- В. 1 месяца.
- С. 6 месяцев.
- Д. 12 месяцев.
- Е. 24 месяцев.

18. рН перфторана:

- А. 6,8 - 7,4
- В. 7,0 - 7,6
- С. 7,2 - 7,8
- Д. 7,4 - 8,4
- Е. 8,6 - 8,8

19. Относительная вязкость перфторана в среднем:

- А. 1,0 сантипуаз.
- В. 1,5 сантипуаз.
- С. 2,0 сантипуаза.
- Д. 2,5 сантипуаза.
- Е. 3,0 сантипуаза

20. Осмолярность перфторана:

- А. 180-240 мосмоль/л.
- В. 280-340 мосмоль/л.
- С. 380-440 мосмоль/л.
- Д. 480-540 мосмоль/л.
- Е. 580-640 мосмоль/л.

21. Диаметр частиц эмульсии перфторана находится в диапазоне:

- А. 0,01 - 0,02 мкм.
- В. 0,03 - 0,15 мкм.
- С. 0,16 - 0,32 мкм.
- Д. 0,33 - 0,45 мкм.
- Е. 0,46 - 0,47 мкм.

22. Линейный закон Генри для растворимости идеальных газов в воде и перфторане:

- A. Растворимость идеального газа прямо пропорциональна его молекулярной массе.
- B. Растворимость идеального газа обратно пропорциональна его молекулярной массе.
- C. Растворимость идеального газа прямо пропорциональна его температуре.
- D. Растворимость идеального газа обратно пропорциональна его температуре.
- E. Растворимость идеального газа прямо пропорциональна его парциальному давлению над жидкостью.

23. Коэффициент растворимости кислорода для воды и плазмы равен:

- A. 0,0031 об% на 1 мм рт. ст.
- B. 0,031 об% на 1 мм рт. ст.
- C. 0,31 об% на 1 мм рт. ст.
- D. 0,0051 об% на 1 мм рт. ст.
- E. 0,051 об% на 1 мм рт. ст.

24. Коэффициент растворимости кислорода для входящих в состав перфторана перфтордекалина, перфторметилциклогексилпиперидина и проксанола 268 равен:

- A. 0,013 об% на 1 мм рт. ст.
- B. 0,023 об% на 1 мм рт. ст.
- C. 0,033 об% на 1 мм рт. ст.
- D. 0,043 об% на 1 мм рт. ст.
- E. 0,053 об% на 1 мм рт. ст.

25. Ориентировочная величина парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) в альвеолярном воздухе при дыхании атмосферным воздухом и при атмосферном давлении 760 мм рт. ст. равна:

- A. 100 мм рт. ст.
- B. 150 мм рт. ст.
- C. 200 мм рт. ст.
- D. 250 мм рт. ст.
- E. 300 мм рт. ст.

26. Ориентировочная величина парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) в альвеолярном воздухе при чистом кислороде и при атмосферном давлении 760 мм рт. ст. равна:

- A. 140 мм рт. ст.
- B. 340 мм рт. ст.
- C. 540 мм рт. ст.
- D. 640 мм рт. ст.
- E. 740 мм рт. ст.

27. Растворимость кислорода в перфторуглеродах выше, чем в воде:

- A. В 3 раза.
- B. В 9 раз.
- C. В 18 раз.
- D. В 36 раз.
- E. В 100 раз.

28. Для обеспечения высокого кислородопереносящего эффекта перфторана больной должен:

- A. Соблюдать во время инфузии перфторана и в ближайшие 2 часа после нее постельный режим.
- B. Получать во время инфузии перфторана параллельные переливания кровезаменителей гемодинамического действия.
- C. Дышать во время инфузии перфторана и в течение суток после нее либо кислородом, либо воздухом, высокообогащенным кислородом.
- D. Получать параллельно инфузии осмотического диуретика - маннитола.
- E. Получать антигистаминные и спазмолитические средства (димедрол, супрастин, дипразин, папаверин, но-шпа, эуфиллин и др.).

29. При одинаковом парциальном давлении двуокись углерода растворяется в перфторуглеродах в сравнении с кислородом:

- A. В 2 раза сильнее.
- B. В 3 раза сильнее.
- C. В 4 раза сильнее.
- D. В 5 раз сильнее.
- E. В 10 раз сильнее.

30. Перфторуглероды:

- A. Не влияют на обмен двуокиси углерода.
- B. Увеличивают вымывание двуокиси углерода из тканей.
- C. Уменьшают вымывание двуокиси углерода из тканей.
- D. Увеличивают вымывание двуокиси углерода из тканей только при одновременном назначении спазмолитиков (папаверин, но-шпа и др.).
- E. Уменьшают вымывание двуокиси углерода из тканей при наркозе фторотаном.

31. Парциальное напряжение двуокиси углерода ( $pCO_2$ ) в капиллярной и венозной крови во время и сразу после переливания перфторана:

- A. Снижается.
- B. Не меняется.
- C. Повышается.
- D. Повышается только при одновременном применении спазмолитиков (папаверин, но-шпа, эуфиллин и др.).
- E. Повышается при дыхании воздухом, высокообогащенным кислородом.

32. Перфторан выпускается в стеклянных флаконах емкостью:

- A. 50, 100 и 200 мл.
- B. 75, 150 и 200 мл.
- C. 100, 200 и 400 мл.
- D. 150, 250 и 500 мл.
- E. 200, 300 и 500 мл.

33. Хранится перфторан в замороженном виде в морозильной камере при контролируемой температуре:

- A. От  $-2^{\circ}C$  до  $-4^{\circ}C$ .
- B. От  $-5^{\circ}C$  до  $-18^{\circ}C$ .
- C. От  $-10^{\circ}C$  до  $-20^{\circ}C$ .
- D. От  $-12^{\circ}C$  до  $-28^{\circ}C$ .
- E. От  $-15^{\circ}C$  до  $-35^{\circ}C$ .

34. Длительность хранения перфторана в замороженном состоянии:

- A. До 1/2 года.

- В. До 1 года.
- С. До 2 лет.
- Д. До 3 лет.
- Е. До 5 лет.

35. В размороженном состоянии перфторан:

- А. Должен быть перелит незамедлительно.
- В. Допускается хранение в электрохолодильнике при температуре + 4°C, но не более 1 суток.
- С. Допускается хранение в электрохолодильнике при температуре + 4°C до 1 недели.
- Д. Допускается хранение в электрохолодильнике при температуре + 4°C до 2 недель.
- Е. Допускается хранение в электрохолодильнике при температуре + 4°C до 1 месяца.

36. Разморозку замороженного перфторана следует производить:

- А. При комнатной температуре.
- В. В специальном размораживателе при температуре от + 15°C до + 35°C.
- С. На водяной бане при температуре 30-35°C.
- Д. На водяной бане при температуре не выше 35-37°C.
- Е. На водяной бане при температуре не выше 40°C.

37. Запрещается размораживание перфторана при температуре свыше:

- А. 25°C.
- В. 30°C.
- С. 35°C.
- Д. 40°C.
- Е. 45°C.

38. После разморозки перфторана с целью получения однородности эмульсии следует:

- А. Флакон не встряхивать.
- В. Осторожно и медленно 2-3 раза перевернуть флакон с препаратом.
- С. Энергично 2-3 раза встряхнуть флакон.
- Д. Поместить флакон с перфтораном в специальный аппарат-встряхиватель и подвергнуть 10 минутному встряхиванию.

Е. Ввести в эмульсию физ. раствор (10 мл на 100 мл препарата).

39. Инструкция по применению перфторана:

- А. Не допускает повторное замораживание препарата.
- В. Допускает однократное повторное замораживание и оттаивание препарата.
- С. Допускает двукратные повторные замораживания и оттаивания препарата.
- Д. Допускает пятикратные повторные замораживания и оттаивания препарата.
- Е. Допускает неограниченное число повторных замораживаний и оттаиваний препарата.

40. Перфторан пригоден к переливанию, если после его разморозки:

- А. Эмульсия однородна, имеет белый цвет с голубоватым оттенком.
- В. Эмульсия содержит множественные мелкие маслянистые капли.
- С. Эмульсия содержит единичные крупные маслянистые капли.
- Д. Эмульсия при стоянии расслаивается.
- Е. Эмульсия в разных участках не однородна.

41. Перфторан переливается внутривенно:

- А. Только медленно капельно (не чаще, чем одна капля через 3 секунды).
- В. Капельно (1 капля через 1 секунду и медленнее).
- С. Струйно или струйно-капельно, создавая высокие концентрации препарата в крови.
- Д. В любом режиме капельно и струйно.
- Е. Капельно фракционно, разделив всю дозу препарата на 2-3 части, с перерывами по 3 минуты между переливанием отдельных частей препарата.

42. Допустимая разовая доза переливания перфторана:

- А. До 5 мл/кг.
- В. До 10 мл/кг.
- С. До 20 мл/кг.
- Д. До 30 мл/кг.
- Е. До 40 мл/кг.

43. При переливании перфторана категорически не допускается его смешивание в переливающей системе даже со следами:

- A. Донорской плазмы.
- B. Гидроксиэтилированных крахмалов (инфукол, рефортан и др.).
- C. Осмодиуретиков (маннитол).
- D. Солевых растворов сложного состава (ацесоль, хлосоль и др.).
- E. Препаратов альбумина и аминокислот.

44. Переливание перфторана:

- A. Всегда начинают с проведения пробы на реактогенность.
- B. Начинают с проведения пробы на реактогенность только при неблагоприятном трансфузиологическом анамнезе.
- C. Начинают с проведения пробы на реактогенность при наличии указаний в анамнезе на пищевую аллергию.
- D. Начинают с проведения пробы на реактогенность в случаях предшествующих переливаний декстранов.
- E. Не требует проведения пробы на реактогенность.

45. Суммарная поверхность частичек эмульсии 100 мл перфторана равна в среднем:

- A. 5 м<sup>2</sup>
- B. 70 м<sup>2</sup>
- C. 600 м<sup>2</sup>
- D. 1000 м<sup>2</sup>
- E. 1500 м<sup>2</sup>

46. Значительное усиление в организме естественных потоков кислорода и двуокиси углерода после переливания перфторана связано:

- A. С чрезвычайно большой суммарной поверхностью газообмена частичек эмульсии перфторана.
- B. С высокой скоростью растворения кислорода и двуокиси углерода в частичках эмульсии перфторана.
- C. С соприкосновением отдельных частичек перфторана, находящихся в крови сосудистого русла.

- D. С растворением частичек эмульсии перфторана в мембранах эритроцитов, эндотелиальных клеток сосудов легких и других органов.
- E. Со стимуляцией перфтораном внешнего дыхания.

47. Положительный эффект переливания перфторана при ишемии органов и тканей связан:

- A. С проникновением частичек эмульсии перфторана в плазматические и спазмированные капилляры.
- B. С увеличением и ускорением переноса кислорода в клетки тканей.
- C. С увеличением и ускорением переноса двуокиси кислорода из клеток тканей в кровь.
- D. С сорбцией и удалением из крови и тканей токсических недоокисленных продуктов.
- E. С иммуномоделирующим эффектом.

48. Перфторан обладает выраженной способностью сорбировать биологически активные вещества, что связано:

- A. С большой общей поверхностью частичек эмульсии перфторана.
- B. Со способностью перфторана растворять газы.
- C. Со способностью эмульсии перфторана проникать в спазмированные и плазматические капилляры.
- D. С рН перфторана.
- E. С эмульсионной стабильностью перфторана.

49. Переливание перфторана:

- A. Не влияет на диурез.
- B. Угнетает диурез.
- C. Усиливает диурез.
- D. Стимулирует диурез только глубоко ишемизированных почек.
- E. Угнетает диурез при тяжелых интоксикациях.

50. Высокий детоксикационный эффект перфторана обусловлен:

- A. Биохимической инертностью перфторана.
- B. Способностью перфторана улучшать кислородный режим тканей.
- C. Большой суммарной поверхностью частичек эмульсии перфторана.
- D. Способностью перфторана стимулировать диурез.

- Е. Способностью частичек эмульсии перфторана сорбировать на своей поверхности различные вещества.

51. Мембраностабилизирующий эффект перфторана проявляется:

- А. Активацией поступления кислорода в клетки.
- В. Торможением перекисного окисления липидов.
- С. Торможением транспорта ионов кальция в клетки.
- Д. Улучшением энергопродуцирующих процессов в мембранах клеток.
- Е. Снижением способности эритроцитов к обратимой деформации.

52. Под воздействием эмульсии перфторана в эритроцитах:

- А. Не изменяется синтез аденозинтрифосфата и 2,3-дифосфоглицерата.
- В. Увеличивается синтез аденозинтрифосфата и 2,3-дифосфоглицерата.
- С. Увеличивается синтез аденозинтрифосфата и 2,3-дифосфоглицерата, но только при их дефиците.
- Д. Увеличивается синтез только аденозинтрифосфата.
- Е. Снижается синтез 2,3-дифосфоглицерата.

53. Инфузии перфторана:

- А. Снижают вязкость крови.
- В. Повышают суспензионную стабильность крови.
- С. Снижают суспензионную стабильность крови.
- Д. Улучшают реологические характеристики крови.
- Е. Активируют микроциркуляцию крови.

54. При массивных (более 50% ОЦК за 2 часа) гемотрансфузиях применение перфторана:

- А. Снижает тяжесть или предотвращает развитие тяжелого респираторного дистресс-синдрома взрослых.
- В. Предотвращает или уменьшает выраженность депонирования и секвестрации крови.
- С. Замедляет кровоток в сосудах портальной системы.
- Д. Ослабляет кровоток в почках.
- Е. Способствуют тромбированию мест повреждения сосудов.

55. Местное применение перфторана целесообразно:

- A. При термических ожогах.
- B. При ранениях сосудов.
- C. При фистулографии.
- D. В офтальмологии.
- E. При лаваже трахеобронхиального дерева.

56. Переливание перфторана в комплексном лечении острой массивной кровопотери (30% ОЦК и более за 2 часа и менее):

- A. Не влияет на активность иммунной системы.
- B. Угнетает иммунную систему.
- C. Предотвращает угнетение иммунной системы.
- D. Активирует иммунную систему, но только при исходном иммунодефиците.
- E. Снижает активность иммунной системы, но только у иммунологически сохранных больных.

57. Реакции непереносимости перфторана могут быть связаны:

- A. С индивидуально высокой чувствительностью к препарату.
- B. С нарушением режимов хранения и оттаивания препарата.
- C. С тяжелой интоксикацией больного.
- D. С низким уровнем оксигенации больного.
- E. С низким диурезом.

58. Для профилактики аллергических реакций рекомендуется введение перед переливанием в перфторан (из расчета на 1000 мл препарата):

- A. Раствора адреналина 0,1% - 0,5 мл.
- B. Раствора атропина 0,1% - 0,5 мл.
- C. Раствора аскорбиновой кислоты 5% - 5 мл.
- D. Раствора хлористого кальция 10% - 2,75 мл.
- E. Глюкокортикоидных гормонов (преднизолон – 100 мг или гидрокортизон 100 мг).

59. При быстром для данного больного переливании перфторана возможно возникновение выраженного снижения АД и чрезмерное усиление эффекта гипотензивных препаратов, что наиболее вероятно связано:

- A. С увеличением емкости сосудистого русла в результате раскрытия микроциркуляторного русла и усиления в нем кровотока.
- B. С депрессивным воздействием перфторана на судодвигательный центр.
- C. С усилением лимфообразования.
- D. Со стимуляцией мочеобразования.
- E. С детоксикационным эффектом.

60. Применение перфторана противопоказано при:

- A. Геморрагических диатезах.
- B. Беременности.
- C. Неостановленном кровотечении при ранении крупных сосудов.
- D. Тяжелом эндотоксикозе.
- E. Нагноительных заболеваниях легких.

## Правильные ответы

1. – A	21. – B	41. - D
2. – C	22. – E	42. - D
3. – E	23. – A	43. - B
4. – B	24. – E	44. - A
5. – D	25. – A	45. - C
6. – E	26. – D	46. - A, B, C, D
7. – A	27. – C	47. - A, B, C, D
8. – C	28. – C	48. - A
9. – B	29. – C	49. - C
10. – A	30. – B	50. - B, C, D, E
11. – B	31. – C	51. - A, B, C, D
12. – C	32. – C	52. - B
13. – B	33. – B	53. - A, B, D, E
14. – A	34. – D	54. - A, B
15. – B	35. – D	55. - A, D, E
16. – B	36. – A	56. - C
17. – E	37. – B	57. - A, B
18. – C	38. – B	58. - D
19. – D	39. – D	59. - A
20. – B	40. – A	60. - A, B, C

## **VII.2. Тесты II уровня обучения**

("знания-копии")

1. Укажите основные причины, побудившие к разработке газопереносящих кровезаменителей (а,б,в).

Ответ - стр. 4.

2. Укажите закономерности растворения газов в перфторуглеродах - характер и скорость (а,б).

Ответ - стр. 7.

3. Укажите основные пути выведения из организма перфторуглеродов (а,б,в).

Ответ - стр. 7-8.

4. Укажите три основных составляющих перфторана (а,б,в).

Ответ - стр. 8.

5. Укажите содержание в об% в перфторане перфтордекалина, перфторметилциклогесилпиперидина и проксанола 268 (а, б, в).

Ответ - стр. 9.

6. Укажите необходимость введения в состав перфторана перфторметилциклогексилпиперидина (а).

Ответ - стр. 9.

7. Укажите известные экспериментальные данные о максимальной длительности задержки в клетках РЭС перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина (а, б).

Ответ - стр. 9-10.

8. Укажите средний диаметр эритроцита, частицы эмульсии перфторана и диаметр капилляра (а, б, в).

Ответ - стр. 10.

9. Укажите коэффициенты растворимости кислорода для плазмы и перфторуглеродов (а, б).

Ответ - стр. 10.

10. Укажите парциальное напряжение кислорода в альвеолярном воздухе при дыхании атмосферным воздухом и чистым кислородом в условиях нормального атмосферного давления (а, б).

Ответ - стр. 10-11.

11. Рассчитайте количество растворенного кислорода в плазме крови и в перфторане при дыхании чистым кислородом в условиях атмосферного давления 760 мм рт. ст. (а, б).

Ответ - стр. 10-11.

12. Укажите режим хранения перфторана в замороженном состоянии и режим оттаивания (а, б).

Ответ - стр. 12.

13. Укажите данные пригодности перфторана к переливанию после разморозки при визуальном контроле (а).

Ответ - стр. 12.

14. Укажите препараты, с которыми допускается и категорически не допускается смешивание перфторана в одной системе при переливании (а, б).

Ответ - стр. 12.

15. Укажите методику проведения пробы на реактогенность, мероприятия профилактики аллергических реакций и первой помощи при непереносимости препарата (а, б).

Ответ - стр. 13.

16. Перечислите 12 положительных свойств перфторана (а, б, в, г, д, з, ж, и, к, л, м, н).

Ответ - стр. 13-18.

17. Опишите основные механизмы усиления естественных потоков в организме кислорода и двуокиси углерода при переливании перфторана (а, б, в, г).

Ответ - стр. 13-15.

18. Опишите механизм благоприятного эффекта переливаний перфторана при ишемических поражениях (а, б, в).

Ответ - стр. 15.

19. Опишите причину выраженной сорбирующей способности перфторана (а).

Ответ - стр. 15-16.

20. Опишите методику определения достаточной функциональной сохранности трупной почки и ее пригодности для трансплантации на основе способности перфторана усиливать диурез (а).

Ответ - стр. 16.

21. Опишите механизм мембрано-стабилизирующего действия перфторана (а, б, в, г).

Ответ - стр. 16.

22. Укажите, в чем заключается защитное воздействие мембрано-стабилизирующего эффекта перфторана (а).

Ответ - стр. 16.

23. Укажите механизмы детоксикационного действия перфторана (а, б, в, г).

Ответ - стр. 16-17.

24. Опишите механизм улучшения кислородотранспортной функции эритроцитов циркулирующей крови при переливании перфторана (а, б, в).

Ответ - стр. 17.

25. Укажите механизм повышения суспензионной стабильности крови при переливании перфторана (а).

Ответ - стр. 17.

26. Укажите основной механизм снижения вязкости циркулирующей крови при переливании перфторана (а).

Ответ - стр. 17.

27. Укажите влияние перфторана на развитие и тяжесть респираторного дистресс-синдрома взрослых (а).

Ответ - стр. 17.

28. Укажите основные эффекты перфторана при местном применении (а, б, в).

Ответ - стр. 18.

29. Укажите, в каких объемах переливание перфторана оказывает свое благоприятное воздействие (а).

Ответ - стр. 18-19.

30. Объясните, почему при переливании перфторана необходимо информированное (осознанное) добровольное согласие больного-реципиента (а).

Ответ - стр. 22.

31. Укажите влияние перфторана на иммунную систему при лечении кровопотерь (а).

Ответ - стр. 18.

32. Укажите главные преимущества переливаний перфторана в сравнении с трансфузиями донорских эритроцитсодержащих сред (а, б, в, г, д).

Ответ - стр. 19-20.

33. Укажите главные недостатки перфторана (а, б, в, г, д, е).

Ответ - стр. 20-22.

34. Укажите противопоказания к применению перфторана (а, б, в, г, д, е).

Ответ - стр. 22.

35. Объясните, почему геморрагические диатезы и неостановленное кровотечение являются противопоказанием к переливанию перфторана (а).

Ответ - стр. 22.

36. Укажите основные направления применения перфторана (а, б, в, г, д, е).

Ответ - стр. 24.-29.

37. Объясните, почему быстрая инфузия перфторана снижает АД и усиливает гипотензивные эффекты препаратов, снижающих АД (а).

Ответ - стр. 24.

38. Объясните, почему недопустимо смешивание перфторана с крупномолекулярными коллоидами (а).

Ответ - стр. 21.

39. Укажите, с чем может быть связано ослабление эффектов гормонов и вазопрессоров, применяемых на фоне инфузии перфторана (а).

Ответ - стр. 21.

40. Опишите характер изменения  $pO_2$  артериальной крови и  $pCO_2$  венозной крови при инфузии перфторана (а).

Ответ - стр. 7, 11.

41. Укажите температурный режим размораживания замороженного перфторана и его обоснование (а, б).

Ответ - стр. 12.

### ***VII.3. Тесты III уровня обучения***

("знания-умения", ситуационные задачи)

1.

Больной 56 лет, масса тела 70 кг.

Диагноз: альвеококкоз правой доли печени с полостью распада.

Операция: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия.

Операция характеризовалась высокой травматичностью, длительностью (6 часов 30 минут) и массивной кровопотерей, потребовавшей, в частности, компенсирующих переливаний эритроцитной массы в объеме 4500 мл.

Через 1 сутки после операции состояние больного тяжелое, заторможен. Проводится искусственная вентиляция легких воздухом, обогащенным до 75% кислородом. АД поддерживается капельной инфузией дофамина на уровне 110/80 мм рт. ст., пульс 110 ударов, ритмичный. ЦВД 140 мм вод. столба. Диурез 900 мл за сутки.

$PaO_2$  70 мм.рт.ст.,  $PaCO_2$  33 мм рт. ст.,  $HbO_2$  88-90%. Вентиляция легких 100% кислородом в течение 30 минут не улучшает оксигенацию крови и не устраняет гипоксемию.

При рентгенологическом исследовании диагностируется диссеминированная двусторонняя инфильтрация легких, проявляющаяся двусторонним усилением сосудистого легочного рисунка, сетчатостью и очаговыми размытыми тенями в различных участках легких, симметричными тенями в области корней легких.

После внутривенного капельного переливания 400 мл перфторана на фоне вентиляции легких 75-100% кислородом

отмечено существенное улучшение состояния больного: стабильность гемодинамики стала менее зависимой от инфузии дофамина, увеличилась примерно в 2 раза интенсивность диуреза, снизилось ЦВД до 120 мм вод. ст. Вентиляция легких 100 % кислородом сопровождалась повышением парциального напряжения кислорода в артериальной крови до 100 мм рт.ст. и увеличением сатурации гемоглобина крови кислородом до 96%. Одновременно отмечено увеличение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови до 37 мм рт. ст.

Каковы причины отмеченных изменений состояния больного после операции? С чем связаны благоприятные сдвиги в состоянии больного после инфузии перфторана?

ОТВЕТ - 1.

У больного после высокотравматичной операции, потребовавшей массивной гемотрансфузии, развился респираторный дистресс-синдром взрослых с характерным для него некардиогенным интерстициальным отеком легких. Переливание при этом синдрома перфторана на фоне одновременно проводимой оксигенотерапии улучшило реологические свойства крови, оказало детоксикационный эффект, способствовало высокой оксигенации крови в легких, что устранило гипоксемию, улучшило кислородный режим тканей, способствовало вымыванию углекислоты из тканей и стимуляции диуреза, повысило эффективность оксигенотерапии.

2.

Больной мужчина 60 лет, масса тела 62 кг.

Диагноз: рак левого легкого.

Сопутствующий диагноз: ИБС, острый инфаркт миокарда за 2 года до операции, постинфарктный кардиосклероз.

По религиозным мотивам больной категорически отказывается от проведения донорских гемотрансфузий и аутогемотрансфузий (Свидетель Иеговы).

Операция: пульмонэктомия слева.

Хирургическое вмешательство осложнилось кровопотерей порядка 1000 мл, что привело к проявлениям декомпенсированной анемической гипоксии (высокая тахикардия, неустойчивость АД, метаболический ацидоз), несмотря на проведение операции в условиях гиперволемической гемодилуции. Проявления анемической гипоксии полностью купированы инфузией на заключительном этапе операции 400 мл инфукола.

Перед направлением в палату послеоперационной интенсивной терапии больной экстубирован, дышит самостоятельно через лицевую маску кислородом, частота дыханий 18 в 1 минуту, АД 110/60 мм рт. ст., пульс 110 ударов, ритмичный. Содержание в крови гемоглобина 90 г/л, эритроцитов  $3,2 \cdot 10^{12}/л$ , гематокрит 27%. 100 ударов в минуту ритмичный. Диурез 40 мл/час.

После поступления в палату интенсивной терапии состояние больного стабильное, сознание ясное, дышит атмосферным воздухом, обезболивание полное. Однако примерно через 30 минут состояние больного остро ухудшилось. Появилась одышка, удушье, АД снизилось до 70/20 мм рт., тахикардия возросла до 130 ударов в минуту, пульс ритмичный. Больному дана маска со 100% кислородом. Вскоре состояние больного улучшилось: исчезли жалобы, частота дыханий 20 в минуту, АД 100/70 мм рт. ст., пульс 100 ударов.

Какая ошибка была допущена в ведении больного, у которого кровопотеря восполнена перфтораном? Какова дальнейшая тактика ведения больного?

ОТВЕТ - 2.

Больной, у которого применены инфузии перфторана с целью компенсации анемической гипоксии после кровопотери, должен в течение суток дышать воздухом, высокообогащенным кислородом. Этого не было сделано, что привело к декомпенсации умеренной анемии у резко ослабленного больного (инфаркт миокарда в анамнезе, постинфарктный кардиосклероз, раковая болезнь, травматическая болезнь со значительной кровопотерей).

В дальнейшем, в ближайшие сутки больной должен дышать воздухом, высокообогащенным кислородом, а при необходимости - получать дополнительные переливания перфторана, сеансы гипербарической оксигенации.

Необходим тщательный мониторинг состояния больного.

3.

Больному, находящемуся в состоянии травматического шока II степени тяжести, в 2 вены струйно переливается изотонический раствор натрия хлорида - 3000 мл и 1000 мл 6% раствора рефортана. После завершения переливаний к переливающим системам был подключен перфторан: вначале (I флакон) к системе, переливавшей изотонический раствор натрия хлорида,

а несколько позднее (II флакон) - к системе, переливавшей рефортан.

Переливания изотонического раствора натрия хлорида и рефортана повысили и стабилизировали АД. При переливании I флакона перфторана проба на реактогенность отрицательная. Последующее переливание из этого флакона 400 мл перфторана улучшило газовый состав циркулирующей крови. При проведении пробы на реактогенность с перфтораном из II флакона возник потрясающий озноб, и упало АД. Реакция устранена внутривенным введением 60 мг преднизолона. После анализа ситуации флакон II был установлен на место I флакона, из которого переливание перфторана было закончено. Проба на реактогенность с перфтораном из флакона II отрицательная, последующее переливание перфторана без каких-либо реакций и осложнений.

Какова причина первоначально положительной реакции на реактогенность на перфторан из II флакона и какие меры необходимо было предпринять для ее исключения?

ОТВЕТ - 3.

Первоначально положительная реакция на реактогенность перфторана из флакона II связана с тем, что в переливающей системе находился крупномолекулярный кровезаменитель - рефортан. Смешивание эмульсии перфторана с рефортаном привело к изменению степени дисперсности перфторана и выраженной реакции организма на это изменение. Для исключения подобных реакций перфторан допускается переливать только по системам, не содержащим даже следов крупномолекулярных кровезаменителей (используется либо промывание системы изотоническими растворами солей или глюкозы, либо новая система).

4.

Планируется операция с предположительно большой кровопотерей.

Каким образом разморозить перфторан, чтобы он был готов к переливанию ко времени операции?

Ответ - 4.

Перфторан необходимо заблаговременно (накануне вечером) извлечь из морозильника и сохранять до операции (до утра) при комнатной температуре. За это время перфторан раз-

морозится, согреется до комнатной температуры и будет готов к переливанию ко времени операции.

5.

Хирургическое вмешательство на печени осложнилось профузной массивной кровопотерей порядка 3000 мл. Возникла острая необходимость в компенсации утраченной газотранспортной функции циркулирующей крови. С этой целью принято решение перелить перфторан. Для быстрой разморозки перфторан, извлеченный из морозильника, помещен в аппарат для размораживания плазмы. Температура размораживания постоянная на уровне 37°C. Через 30 минут размороженный и согретый перфторан извлечен из размораживателя, для перемешивания подвергнут энергичному встряхиванию, визуально пригоден для переливания. Однако при проведении пробы на реактогенность возникла выраженная реакция непереносимости в виде тахикардии, повышения ЦВД и снижения АД. От переливания перфторана пришлось отказаться.

В чем заключается наиболее вероятная причина непереносимости перфторана? Какие мероприятия исключают эту причину непереносимости препарата?

Ответ - 5.

Наиболее вероятной причиной реакции непереносимости перфторана является нарушение режимов размораживания и перемешивания препарата, что привело к изменению его дисперсионной стабильности и укрупнению частиц эмульсии перфторана до уровня, не допускающего ее переливание.

Для исключения подобного осложнения перфторан следует размораживать медленно при комнатной температуре (не выше 30°C) и перемешивать растаявший препарат осторожно путем медленных переворачиваний флакона.

6.

В зимнее время в отдаленном районе области произошла авария, во время которой было тяжело травмировано 10 человек. Травмы осложнились большими кровопотерями. В сложившихся условиях компенсировать эти кровопотери можно было только посредством переливаний перфторана. Областным учреждением в участковую больницу, куда поступили пострадавшие, направлено 5 литров замороженного перфторана. По техническим причинам транспортировка осуществлялась длительно, более 5 часов при температуре минус 35°C.

В участковой больнице при переливании размороженного перфторана в 5 случаях пробы на реактогенность сопровождались реакциями непереносимости, несмотря на введение в перфторан хлористого кальция.

В чем заключается вероятная причина непереносимости перфторана?

Какие условия необходимо соблюдать для исключения этой причины?

Ответ - 6.

Вероятной причиной непереносимости перфторана является его длительная транспортировка при низкой температуре ( $-35^{\circ}\text{C}$ ), что привело к нарушению суспензионной стабильности эмульсии перфторана.

В соответствии с инструктивными положениями, хранение замороженного перфторана не допускается при температуре ниже  $-18^{\circ}\text{C}$ . Для транспортировки перфторана при низких температурах необходимо использовать специальные термоконтейнеры и перевозить препарат быстро (сан. авиацией).

7.

Мужчина 75 лет госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом: язвенная болезнь желудка, язва средней трети желудка по малой кривизне, профузное язвенное кровотечение.

Больной экстренно взят в операционную для проведения резекции желудка. АД 90/50, пульс 120 ударов в минуту, ритмичный. Частота дыханий 20 в минуту. Диурез отсутствует. Анализ крови: гемоглобин 88 г/л, эритроцитов  $2,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гематокрит 23%.

Каков оптимальный алгоритм применения инфузий перфторана при хирургическом лечении профузного язвенного желудочного кровотечения у данного больного?

Ответ - 7.

Перфторан следует применять на фоне интенсивной оксигенотерапии после остановки кровотечения. Применение перфторана усиливает неостановленное кровотечение и увеличивает объем кровопотери, что связано с повышением АД и активацией при инфузии перфторана микроциркуляции, со снижением вязкости крови и улучшением ее реологических характеристик. Перфторан ослабляет механизмы первичного и вторичного гемостаза (снижение адгезии и агрегации тромбоцитов, разведение крови, ослабление формирования тромбоцитарной

пробки и активации плазменных прокоагулянтов и др.). Все это затрудняет формирование тромба в кровоточащем сосуде, способствует усилению кровотечения.

В данном конкретном случае операцию следует проводить в три этапа:

I этап - лапаротомия, гастротомия, пережатие зажимом кровоточащего сосуда в дне язвы;

II этап - прекращение хирургических манипуляций, компенсация кровопотери в том числе и переливанием перфторана, стабилизация гемодинамики;

III этап - выполнение резекции желудка, коррекция возникших в организме изменений, окончательный гемостаз.

Естественно, операция требует адекватного общеанестезиологического обеспечения.

8.

Больной 19 лет поступил в хирургическое отделение районной больницы с диагнозом проникающее ножевое ранение в области правого подреберья.

Сознание ясное. Гемодинамика стабильная, АД 120/70 мм рт. ст., пульс 70 ударов, ритмичный. В анализе крови гемоглобин 130 г/л, эритроцитов  $4,05 \cdot 10^{12}/л$ , гематокрит 40%.

Живот мягкий, не вздут, болезненный вблизи раны. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости газа нет. При ревизии раны зонд упирается в ребро.

Хирург (2 года хирургического стажа) принял решение наблюдать больного в динамике. Обезболивание. Переливание внутривенно 800 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Через 1 час общее состояние больного хуже, чем при поступлении. АД 110/70, пульс 78 ударов. Гемоглобин крови 125 г/л, эритроцитов  $3,95 \cdot 10^{12}/л$ , гематокрит 39%. Снижение показателей крови хирург связывает с переливанием изотонического раствора натрия хлорида.

Через 4 часа после поступления общее состояние больного стабильно тяжелое. АД 100/60 мм рт. ст., пульс 110 ударов, ритмичный. Содержание гемоглобина в крови 115 г/л, эритроцитов  $3,50 \cdot 10^{12}/л$ , гематокрит 32%.

Высказано предположение о внутреннем кровотечении.

На операции выявлено наличие в брюшной полости крови в объеме 1 литра, сквозное ранение печени, повреждение правой почки.

Хирургическое вмешательство (ушивание ранений печени и правой почки) осложнилось профузным кровотечением в сум-

марном объеме порядка 4000 мл. Кровопотеря компенсировалась переливанием полиглюкина – 1000 мл, изотонического раствора натрия хлорида - 2500 мл и цельной донорской крови - 3750 мл.

Операция осложнилась развитием геморрагического ДВС-синдрома с тотальной кровоточивостью тканей, выраженным снижением свертываемости крови, кровотечением из мест вколов и разрезов тканей. Интенсивная терапия струйными трансфузиями свежезамороженной плазмы (2000 мл), применением глюкокортикоидов (преднизолон до 300 мг в/в), кардиотоников (дофамин), оксигенотерапии и других средств эффекта не дали. Прогрессирующий ДВС-синдром привел к развитию острой дыхательной и почечной недостаточности. Через 1 сутки больной умер.

Какие ошибки были допущены в ведении больного?

Какого эффекта можно было ожидать от применения перфторана, и на каком этапе хирургического лечения больного?

Ответ - 8.

Главная ошибка - при диагнозе проникающее ранение брюшной полости хирург не исключил у больного внутреннее кровотечение, наблюдал больного, теряя буквально золотые минуты. Для исключения кровотечения в брюшную полость необходимо было использовать простые объективные и доступные любому хирургу дополнительные методы диагностики (лапароцентез, метод "шарящего катетера"). Не было учтено увеличение в динамике наблюдения шокового индекса (отношения частоты пульса к величине систолического давления) на фоне снижения содержания в крови гемоглобина и эритроцитов, что свидетельствовало о нарастающей гиповолемии и кровопотере. Так, шоковый индекс составлял при поступлении больного 0,58, через 1 час после поступления 0,71, через 4 часа - 1,1.

Ошибкой хирурга было и то, что он при тяжелом ранении больного не воспользовался консультацией или вызовом из областного центра бригады опытных хирургов и анестезиологов.

Несомненно, что включение перфторана в состав периоперационной инфузионно-трансфузионной терапии с массивной гемотрансфузией при одновременной оксигенотерапии могло предотвратить развитие ДВС-синдрома с тяжелым геморрагическим синдромом и полиорганной недостаточностью.

Перфторан целесообразно было перелить в дозе порядка 100 мл во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

9.

Больной 19 лет, масса тела 75 кг. Поступил в хирургический стационар с диагнозом: огнестрельное ранение мягких тканей правой верхней конечности, острая массивная кровопотеря порядка 2 л, травматический шок 3 степени тяжести. На догоспитальном этапе перелито 400 мл полиглюкина и 500 мл изотонического раствора натрия хлорида.

В приемном отделении: АД 60/20 мм рт. ст., пульс нитевидный 140 ударов минуту, ЧДД 30 в минуту, гемоглобин крови 65 г/л, гематокрит 18%, эритроцитов  $1,5 \cdot 10^{12}$ /л, анурия, кровотечение отсутствует (1,5 часа назад на правую верхнюю конечность выше места ранения наложена закрутка). У раненого длительная постгеморрагическая гипотензия на уровне систолического АД ниже 70 мм рт. ст. в течение примерно 2 часов.

Хирургическая операция под наркозом с искусственной вентиляцией легких 75% кислородом. Кровоточащие сосуды перевязаны. Кровопотеря восполнялась переливанием в 2 вены 1500 мл эритроцитной массы, 750 мл свежзамороженной плазмы, 1000 мл рефортана и 3000 мл изотонического раствора натрия хлорида. Артериальное давление, несмотря на форсированное восстановление утраченного объема циркулирующей крови и эритроцитов, оставалось неизменно низким на уровне систолического АД порядка 70 мм рт. ст. Это побудило уже в начале проведения объемовосполяющей терапии применить глюкокортикоиды (преднизолон 90 мг внутривенно), дофамин и адреналин в дозах, обеспечивших повышение систолического АД до 110-120 мм рт. ст.

Каких эффектов можно ожидать от применения в этой ситуации перфторана?

ОТВЕТ - 9.

В описанной ситуации длительной постгеморрагической гипотензии объемовосполняющая инфузионно-трансфузионная терапия не приводит к улучшению и стабилизации гемодинамики, что потребовало применения глюкокортикоидов, кардиотоников и вазопрессоров в дозах обеспечивающих активацию и стабилизацию гемодинамики. Несомненно, что неэффективность объемовосполняющей терапии в данной ситуации связана с преобладанием в циркулирующей крови вазодиллятаторов (цитокинов, оксида азота, гистамина и др.) и, вполне вероятно, с относительной надпочечниковой недостаточностью. Все это подтверждают результаты проведенной терапии.

Применение в описанной ситуации инфузий перфторана на фоне оксигенотерапии дало бы положительный эффект (улучшение оксигенации крови в легких и аэробного дыхания тканей, волемический, реологический, мочегонный, детоксикационный и другие благоприятные эффекты препарата).

10.

Больной 32 лет. Третьи сутки после клинической смерти в результате поражения электротоком.

Больной без сознания, на болевые раздражения не реагирует. Арефлексия. Проводится ИВЛ 70% кислородом, АД поддерживается на уровне 120/70 мм рт. ст. капельной инфузией допамина. Диурез - норма.

На консилиуме врачей было выдвинуто предложение включить в комплекс терапевтических мероприятий перфторан, но было отвергнуто.

Обоснуйте отказ от применения перфторана.

Укажите на целесообразность применения перфторана в постреанимационном периоде (сроки, дозы).

Ответ - 10.

Отказ от применения перфторана на 3-е сутки после реанимации при неблагоприятном течении постреанимационной болезни обоснован представлением, что при реанимации основным повреждающим головной мозг фактором является чрезмерно интенсивная постишемическая реоксигенация (усиление перекисного окисления липидов и др.).

Предпосылкой повреждающего действия реоксигенирующего фактора является ишемия и гипоперфузия головного мозга. В развитии ишемии, гипоперфузии и нормоперфузии головного мозга при реанимации имеются определенные варианты закономерностей. При достаточно длительном периоде клинической смерти с глубокой ишемией головного мозга проведение успешной реанимации вначале вызывает период начальной гипоперфузии, что связано с феноменом невосстановления кровотока (феномен no-reflow), затем развивается кратковременный (обычно 3-30 минут) период первичной гиперперфузии (реактивной гиперемии) головного мозга, неизменно сменяющийся феноменом отсроченной гипоперфузии, который продолжается не более 6 часов. В дальнейшем возможны 2 варианта: либо нормализация мозгового кровотока, либо прогрессирующее его ухудшение и гибель больного [42].

Исходя из представленных патофизиологических сведений, перфторан наиболее целесообразно при лечении постреанимационной болезни переливать лишь в первые 6 часов после клинической смерти. Именно в это время перфторан, активизируя микроциркуляцию и оксигенацию головного мозга в состоянии эффективно противодействовать неблагоприятному развитию постреанимационной болезни. Известно, что для исхода реанимации большое значение имеет снижение выраженности снижения кровотока в стадии отсроченной гипоперфузии.

Обычная доза перфторана 400 мл. Переливают при одновременно проводимой длительной оксигенотерапии.

Повторные инфузии перфторана применяются при явлениях выраженной гипоксии и повторной ишемии головного мозга.

11.

Мужчина 56 лет доставлен бригадой скорой помощи в реанимационное отделение больницы. Диагноз: ИБС, острый инфаркт миокарда с зубцом Q.

Поступил в стационар через 3 часа после появления клиники острого инфаркта миокарда. АД 110/70 мм рт. ст., пульс 100 ударов в минуту, ритмичный. Болевой синдром купирован.

Целесообразно ли включение в комплекс терапевтических мероприятий инфузий перфторана? Дозы, режим переливания, противопоказания?

ОТВЕТ - 11.

Острый инфаркт миокарда лечится с соблюдением выработанных и выверенных мировой кардиологической практикой рекомендаций и медикаментов. Приоритетны тромболитическая, антикоагулянтная, антитромботическая терапия. На первом месте и лечение, направленное на улучшение работы миокарда, устранение его гипоксии и болевого синдрома, профилактики и лечение осложнений.

Полифункциональность перфторана позволяет в той или иной мере решать все задачи лечения острого инфаркта миокарда [54]. Это мембраностабилизирующее и кардиозащитное действие, уравнивание баланса между потреблением и доставкой кислорода к миокарду, улучшение диффузии кислорода к поврежденным клеткам миокарда, реологические, микроциркуляторные и иные изложенные ранее положительные эффекты перфторана.

Все это обосновывает целесообразность включения инфузий перфторана в схемы лечения острого инфаркта миокарда.

Инфузии перфторана при возникновении инфаркта миокарда следует применять, по-возможности, рано, в первые 6-12 часов развития.

Назначается перфторан в дозах до 400 мл на фоне оксигенотерапии.

Учитывая высокую опасность при инфаркте миокарда возможных побочных эффектов, инфузии перфторана, препарат следует переливать через отдельную новую систему, тщательно выполнять пробу на реактогенность, проводить инфузию медленно (1 капля через 2-1,5 сек), тщательно следить за изменениями состояния больного, АД, пульса и ЦВД.

12.

В больницу бригадой скорой помощи доставлено 4 человека с тяжелой травмой головы.

Установлены диагнозы:

1. Ушиб головного мозга средней степени.

2. Ушиб головного мозга тяжелой степени.

3. Посттравматическое диффузное аксональное повреждение головного мозга.

4. Ушиб головного мозга с развитием внутримозговой гематомы.

Целесообразно ли включение в комплексы терапевтических мероприятий у этих больных инфузий перфторана?

ОТВЕТ - 12.

Инфузии перфторана показаны при ушибах головного мозга и при диффузном аксональном повреждении головного мозга. Назначают перфторан в средней дозе - 400 мл на фоне одновременно и длительно проводимой оксигенотерапии.

Не показано применение инфузий перфторана при развитии посттравматических гематом головного мозга [54].

Обоснование. Переливание перфторана улучшает реологию и активизирует микроциркуляцию крови в травмированном головном мозге, способствует устранению его гипоксии, что создает предпосылки для более быстрого восстановления структуры и функций головного мозга, оказывает противоотечный эффект.

При наличии внутримозгового кровотечения применять перфторан не следует, так это может усилить неостановленное кровотечение.

13.

Больной 50 лет, масса тела 70 кг. Доставлен в хирургическое отделение больницы бригадой скорой медицинской помощи.

Диагноз: Ожог пламенем задней поверхности туловища площадью 20% поверхности тела. Глубина ожогового поражения II-IIIА степени. Ожоговый шок II степени.

Состояние больного при поступлении средней степени тяжести. Сознание ясное. АД 90/60 мм рт. ст., пульс 120 ударов, ритмичный.

Больному назначена в качестве одного из компонентов лечения инфузионно-трансфузионная терапия в суммарном объеме 5500 мл. Состав инфузионно-трансфузионной терапии: изотонический раствор натрия хлорида 3500 мл, 4% раствор калия хлорида 140 мл (добавление в каждый 1 литр переливаемого физ. раствора по 40 мл 4% раствора калия хлорида), 1000 мл реополиглюкина, 500 мл дисоля и 360 мл свежезамороженной плазмы.

Целесообразно ли включение в комплекс инфузионных мероприятий ожогового шока переливаний перфторана? Обосновать, если целесообразно.

ОТВЕТ - 13.

Включение инфузий перфторана в комплекс инфузионной терапии ожогового шока абсолютно показано [54]. Назначается средняя доза перфторана - 400 мл, которую переливают на фоне длительной оксигенотерапии.

Применение перфторана на фоне оксигенотерапии обосновано тем, что обеспечивает высокий уровень оксигенации организма ожогового больного, активизирует микроциркуляцию, оказывает выраженный реологический, диуретический и детоксикационный эффект, стабилизирует гемодинамику, существенно снижает, как об этом свидетельствуют литературные данные, летальность больных при ожоговом шоке. При этом инфузию перфторана следует производить возможно раньше - сразу же при поступлении больного в стационар.

14.

Больной 45 лет доставлен бригадой скорой помощи в торакальное отделение травматологической больницы. Установлен диагноз: закрытая тяжелая травма груди; перелом II, III, IV, V, VI, VII, VIII ребер слева по двум линиям (синдром "разбитой грудной клетки"); ушиб сердца; гемоторакс и напряженный

пневмоторакс слева; кровопотеря и травматический шок III степени.

На этапе скорой помощи больной введен в наркоз калипсолом, интубирована трахея. Проводится искусственная вентиляция легких. До поступления в больницу перелито 400 мл полиглюкина, продолжается переливание еще 500 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При поступлении больной бледный, кайма губ едва определяется. Дыхание справа аппаратное проводится во все отделы легкого, слева - резко ослаблено, выбухание грудной клетки, подкожная эмфизема.

АД 65/30 мм рт. ст., пульс свыше 140 ударов в минуту, нитевидный.

В анализе крови: эритроцитов  $2,5 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 75 г/л, гематокрит 26%. Смешанный декомпенсированный ацидоз с рН арт. крови 7,2.

При поступлении произведен торакоцентез слева в VII межреберье. Из плевральной полости эвакуировано 1800 мл несвертывающейся крови. Легкое расправилось. Установлен дренаж с активной аспирацией. Наблюдение за больным с контролем количества отделяемой крови, ее свертывания и легочного дыхания.

Основные мероприятия: обезболивание, продленная искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха, антибиотикотерапия, кардиальная инотропная поддержка, респираторный уход, глюкокортикоидная терапия, восполнение кровопотери.

Какие сложности имеются в проведении инфузионно-трансфузионной терапии?

Целесообразно ли включение в комплекс инфузионно-трансфузионной терапии переливаний перфторана, и какие эффекты следует ожидать от их применения?

ОТВЕТ - 14.

При лечении необходимо, прежде всего, устранить гемоторакс, обеспечить эффективную вентиляцию легких и восполнить массивную, превышающую резерв ОЦК, кровопотерю.

Сложность лечения заключается в том, что приходится решать взаимоисключающие задачи: проведение быстрой высокообъемной восполняющей кровопотерю инфузионно-трансфузионной терапии и необходимость ограничения переливаний из-за контузии легкого с затруднением тока крови через

него, ослабления сократительной функции миокарда (контузия сердца) и повышения давления крови в правых отделах сердца.

Объем и состав инфузионно-трансфузионной терапии решается в динамике клинико-ситуационно. Включение в состав этой терапии медленных капельных инфузий перфторана в дозе порядка 5 мл на кг массы тела высокоцелесообразно [41].

Применение перфторана уменьшает необходимую дозу трансфузии донорских эритроцитов, увеличивает транспорт кислорода, активизирует микроциркуляцию, улучшает кровообращение в поврежденных контузией легком и сердце, предотвращает прогрессирование синдрома шоковых легких.

15.

Больной 65 лет. Диагноз облитерирующий атеросклероз, синдром Лериша.

Операция бифуркационно-аортобедренного шунтирования осложнилась профузным кровотечением, что побудило произвести экстренную реинфузию излившейся цельной крови. Реинфузированная кровь оказалась высоко гемолизированной. После реинфузии крови плазма циркулирующей крови интенсивно окрашена свободным гемоглобином, гемоглобинурия. Содержание свободного гемоглобина в плазме - 150 мг%.

Поддерживается плеторическая гемодилюция с показателем гематокрита 30% и содержанием гемоглобина в крови 92 г/л, гепаринизация, форсируется диурез применением манитола и лазикса.

Какими опасностями сопровождается реинфузия гемолизированной крови? Целесообразно ли включение в комплекс инфузионно-трансфузионных мероприятий при реинфузии крови переливаний перфторана? Какие эффекты можно ожидать от их применения?

ОТВЕТ - 15.

Выраженность гемолиза реинфузируемой крови отражает степень ее повреждения. Переливание высокогемолизированной крови повышает содержание в циркулирующей крови свободного гемоглобина, провоцирует развитие ДВС-синдрома, повышает вязкость крови и ухудшает ее реологические характеристики, ослабляет микроциркуляцию крови, приводит к развитию острой дыхательной недостаточности в результате перегрузки недыхательной функции легких (формирование синдрома шоковых легких) и острой почечной недостаточности в ре-

зультате гипоксического повреждения структурных элементов почек.

Повышение при реинфузии крови содержания в циркулирующей крови больного свободного гемоглобина до 1,5 г/л (150 мг%) и выше (норма - не более 0.006 г/л) вызывает разнообразные тяжелые нарушения. Повышение в крови больного свободного гемоглобина до 2 г/л и выше может привести к incurable гемолитическому шоку.

При проведении реинфузии крови всегда целесообразно применение инфузий перфторана. Это связано с тем, что перфторан улучшает кислородный режим организма, газообмен в ишемизированных тканях, сорбирует на своей поверхности различные вещества (в их числе и свободный гемоглобин), стимулирует диурез, стабилизирует мембраны клеток, снижает вязкость крови и улучшает ее реологические характеристики, активирует микроциркуляцию крови и повышает ее суспензионную стабильность, обладает детоксикационным эффектом (см. гл. IV).

### VIII. Литература

1. Багдонавичене Т., Жукаускас Г. Новые свойства перфторуглерода. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 6-8.
2. Багненко С.Ф., Стойко Ю.М., Нохрин С.П. Опыт применения перфторана при лечении окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушино, 2001. - С. 128.
3. Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., Резник О.Н., Шилов В.В. Перспективы применения перфторана при изъятии почек от асистолических доноров. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004. -С.143 – 147.
4. Багненко С.Ф., Шлык И.В., Батоцыренов Б.В., Резник О.Н., Драчук А.В., Пушкин С.Ю., Масленников И.А., Бондарь О.Г. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства Перфторан в клинической практике. // Вестник службы крови России, 2005. -№2. - С. 46-51.
5. Бисенков Л.Н., Бебия Н.В., Бельских А.Н. и др. Неотложная хирургия груди. / Под общ. ред. Л.Н.Бисенкова. - СПб.: Изд-во "Logos", 1995. - 312 с.
6. Бирюков Д.Л., Петрова М.В. Оптимизация транспорта кислорода с помощью эмульсии перфторана во время операций по поводу рака легкого. // Анестезиология и реаниматология, 2001. -№5. - С.19-21.
7. Богданов С.Б. Лечение острой кровопотери с использованием перфторана в условиях ЦРБ. // Вестник службы крови России, 2007. -№1. - С.26-28.
8. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Пушкин С.Ю., Аксенова О.Г. Краткий обзор применения Перфторана в клинике. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004. -С.18-32.
9. Болтаев П.Г., Серебряков И.Ю., Николаев Э.К. Интракаротидная инфузия перфторана при некорректируемом нарушении метаболизма у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004. -С.98-100.
10. Бурякова Л.В., Цепков А.А., Шлык И.В., Полозова Е.В. Эффективность применения перфторана у больных с тяжелой термической травмой. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004. -С.69 - 75.

11. Васильева Т.П. Применение эмульсий ПФОС в онкологии. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 10-12.
12. Вечерко А.В., Глущенко Ю.И., Зараев А.А. и др. Применение перфторана в лечебной практике (по результатам анкетирования). // Трансфузиология, 2003. - N 1 (т.4). - С. 54-56.
13. Войтенков Б.О., Маевский Е.И., Богданова Л.А. и др. О возможном механизме действия перфторана при лечении синдрома приобретенного иммунодефицита. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2001. - С. 49-55.
14. Волжина Н.Г., Магомедов М.А., Волжин А.О. и др. Применение перфторана при остром отравлении метафосом. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.12-14.
15. Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Ладилов Ю.В. и др. Модификация мембран клеток перфторуглеродами как возможный механизм уменьшения степени ишемического повреждения миокарда. // ДАН, 1988. - Т. 299.-№ 2.- С. 228-230.
16. Голубев А.М. Перфторан - плазмозаменитель с функцией транспорта кислорода. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1998. - Т.125.- N 5. - С. 485-492.
17. Горюшкин А.А., Гребенников В.Н. Успешное применение перфторана в комплексной интенсивной терапии тяжелой множественной сочетанной травмы, осложненной травматическим шоком, двухсторонней жировой эмболией в системе легочной артерии, желудочно-кишечным кровотечением, ДВС-синдромом (клиническое наблюдение). // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.14-16.
18. Гридчик И.Е., Захаров А.Е. Использование перфторана в комплексной терапии перитонита. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 18-19.
19. Гусейнов А.-К.Г., Мороз В.В., Голубев А.М., Гусейнов А.Г. Применение перфторана в лечении распространенного гнойного перитонита. // Физиологически активные вещества

- на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 19-20.
20. Евсеев М.А. Возможности прогнозирования и предупреждения рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2003. - С. 64-70.
  21. Ерошкин И.А. Исследование "искусственной крови", созданной на основе эмульсий перфторорганических соединений, для лечения массивной кровопотери. Автореф. канд. дис. Новосибирск, 1992.
  22. Ермолаев П.М., Осипова Н.А., Ветшева М.С., Хованская Т.П. Применение перфторана с целью профилактики постишемического повреждения тканей в онкологической микрохирургии. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пущино, 2004. -С.110 – 112.
  23. Жилин Ю.Н., Бахмутова Н.В., Гамаев А.Е., Набокова Т.С. Опыт применения препарата "перфторан" в трансфузионной терапии туберкулеза и другой бронхолегочной патологии. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.29-30.
  24. Захаров А.Е., Гридчик И.Е., Золотокрылина Е.С. Опыт применения перфторана у больных с геморрагическим шоком. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2001. - С. 141-145.
  25. Захаров В.Д., Моисеенко О.М., Лебединская О.В. и др. Применение эмульсии перфторан в лечении гемофтальма. // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). - Пущино, 1995. - С. 202-204.
  26. Иваницкий Г.Р. Биофизические основы создания перфторуглеродных сред и газотранспортирующих кровезаменителей (обзор). // Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине.- Пущино. 2001. - С. 3-48.
  27. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. Организация подвижных структур в кровотоке - основа функционирования перфторуглеродной "искусственной крови". // Биофизика, - 1996.- Т.41.- N 1. - С.178-190.
  28. Иванов К.С., Софронов Г.А., Плужников Н.Н.и др. О влиянии "перфторана" на иммунную и гемопозитическую системы в эксперименте. // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника).- Пущино, 1995.- С. 144-148.

29. Инструкция по применению перфторана. МЗиМП РФ. Утверждена Фармакологическим государственным комитетом 28 ноября 1995 г.
30. Карпун Н.Л., Мороз В.В., Михеев Л.Л. Оптимизация транспорта кислорода на этапах хирургического лечения ИБС у больных с высоким риском. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.34-36.
31. Кейс С.М., Свэнсон Д.Б. Создание письменных тестовых вопросов по базисным и Клиническим дисциплинам: перевод с англ. – Национальный Совет Медицинских Экзаменаторов, Филадельфия, Пенсильвания 19104, 1996. - 120 с.
32. Кемеров С.В. Клиническая эффективность перфторана в комплексной инфузионно-трансфузионной терапии острой массивной кровопотери. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пущино, 2004. -С.100 – 102.
33. Клигуненко Е.Н., Гулега И.Е. Некоторые аспекты профилактики полиорганной недостаточности у больных с острой кровопотерей. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999а. - С.36-37.
34. Клигуненко Е.Н., Скирда И.И. Влияние перфторана на эритроциты и молекулярно-гемический компонент кислородного транспорта у больных с желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКТ). // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999b. - С.39-40.
35. Клигуненко Е.Н., Сорокина Е.Ю. и др. Сравнительная характеристика различных вариантов местного применения негемоглобинового переносчика кислорода перфторана в комплексном лечении длительно незаживающих ран. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999с. - С. 40-42.
36. Клигуненко Е.Н., Скирда И.И., Лещев Д.П. Кислородный статус организма при использовании перфторана в лечении различных видов гиповолемического шока. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2001. - С.129-133.
37. Клигуненко Е.Н., Кравец О.В., Назаренко А.П., Мурызина О.Ю. К алгоритму интенсивной терапии тяжелой торакальной травмы. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пущино, 2004. -С.64 – 69.

38. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В., Светлов В.Н. Новые возможности клинического применения перфторуглеродных соединений. Эффективность перфторана в терапии тяжелых форм вирусных гепатитов. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2003.-С.55 - 64.
39. Ковеленов А.Ю., Войтенков Б.О., Маевский Е.И., Пушкин С.Ю. Перспективы лечебного применения перфторуглеродных соединений при ВИЧ-инфекции. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004.- С.147 – 154.
40. Коленов С.А., Овчаров С. Э. и др. Использование перфторана и димексида в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушино, 2003. - С.83-85.
41. Кочемасов В.В., Саутина В.О., Воробьев А.И. Прогноз развития исследований по проблемам гематологии и трансфузиологии. // Гематол. и трансфузиол., 2001. - N 2.- С.3-9.
42. Криштафор А.А. Особенности психоневрологического восстановления при применении перфторана в раннем постреанимационном периоде. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.42-43.
43. Крылов К.М., Аникин Ю.В. Перфторан в практике лечения обожженных. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 44-45.
44. Крылов Н.Л., Мороз В.В. Опыт клинического применения перфторана – кровезаменителя на основе перфторуглеродов.// Физико-химические и клинические исследования перфторорганических соединений. - Пушино, 1994. - С.33-50.
45. Кузнецова И.Н. О воздействии эмульсии перфторуглеродов на организм. // Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. – Пушино,2001. - С. 70-76.
46. Лазаренко Д.Ю. Влияние перфторана на реологические параметры крови при операциях на органах брюшной полости. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. - СПб: Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии МЗ РФ, 2002. - С. 276.
47. Лазаренко Д.Ю., Ханевич М.Д., Софронов Г.А. и др. Влияние перфторана на микроциркуляцию и реологические свойства крови у больных с гастродуоденальными кровоте-

- чениями. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушино, 2003. - С.30-35.
48. Лебедзевич Ю.С., Иванова Л.В. Лечение эрозии шейки матки перфтораном. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине. С-Пб, 1997. – С.73-74.
  49. Лебедзевич Ю.С., Иванова Л.В., Байбуз Д.В. Опыт применения перфторана в комплексном лечении трихомонадного кольпита. // Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии. С-Пб, 1999. –С. 46-47.
  50. Лобзин Ю.В., Ковеленов А.Ю. и др. Применение перфторуглеродной эмульсии "ПЕРФТОРАН" в комплексной интенсивной терапии больных тяжелыми формами вирусного гепатита В и микст-гепатитов. Методические рекомендации. С-Пб.: ВМедА. - 2003. -16 с.
  51. Лубнин А.Ю., Громова В.В., Гаджиева О.А. и др. Кровесберегающие методики в нейрохирургии. // Бескровная хирургия - итоги и перспективы. Всероссийский научно-практический симпозиум с международным участием. - М.:РУДН, 2002.- С. 135-137.
  52. Лубнин А.Ю., Шмигельский А.В., Мошкин А.В. Глубокая изоволемическая гемодилуция у нейрохирургических больных // Пробл. гематол. и переливания крови. - 1999. - N 3. - С. 47-55.
  53. Луцевич Э.В., Праздников Э.Н., Кузин А.В. и др. Комплексное лечение хронических гастродуоденальных язв с применением перфторана. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушино, 2003. - С. 49-55.
  54. Магомедов М.М., Кадиров А.М., Магомедова З.А. Лазерное излучение с эндолимфатическим введением перфторана в комплексном лечении острого осложненного холецистита. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004. - С.108 – 109.
  55. Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Кузнецова И.Н., Исламов Б.И., Войтенков Б.О., Богданова Л.А., Кармен Н.Б., Орлов А.А., Пушкин С.Ю. О кислородзависимых и кислороднезависимых эффектах перфторана. // Перфторуглеродные соединения в экспериментальной и клинической медицине, С-Пб, 2004. -С.77-78.
  56. Максименко В.Б., Лоскутов О.А., Дружинина А.Н. и др. Опыт использования кристаллоидной кислородсодержащей фармакохолодовой кардиopleгии с добавлением перфторана

- при хирургической коррекции пороков сердца. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2003. - С. 44-49.
57. Методические рекомендации N 99/51 «Применение препарата "Перфторан" для защиты почек от ишемического и реперфузионного поражения при трансплантации». Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ. - М.: 1999. - 8 с.
  58. Мороз В.В., Веремеенко С.М., Кичев Г.С., Котляров В.В. Влияние перфторана на лечение постгипоксической энцефалопатии. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999а. - С.56-58.
  59. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р. и др. Применение перфторана в клинической медицине. // Анестезиология и реаниматология. Приложение. Альтернативы переливанию крови в хирургии. Материалы симпозиума. - М.: Медицина, 1999b. - С.126-135.
  60. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Шишкина Е.В. Применение перфторана у больных с тяжелой травмой груди. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999с. - С. 58-60.
  61. Надирадзе З.З., Васенкин М.В., Коробейников В.И. Использование перфторана в кардиохирургии. // Перфторуглеродные соединения в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 63.
  62. Онищенко Н.А., Серняк П.С. и др. "Способ профилактики криза отторжения почечного аллотрансплантата". Авторское св-во N 1827253 от 13.10.92. Заявитель: Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ и Институт биологической физики АН РФ.
  63. Осипова Н.А., Ветшева М.С., Решетов И.В. и др. Специальные аспекты анестезиологического пособия и интенсивной терапии при онкологических операциях с микрохирургической аутопластикой. // Анестезиология и реаниматология, 2001. - №5.- С. 10-16.
  64. Папуашвили М.Н., Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Новое качество перфторана в комплексной терапии на фоне ВИЧ-инфекции. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 63.

65. Плужников Н.И., Гусев Д.А. Иммунологические эффекты перфторана // Эксперимент. и клинич. фармакология. - 1998. -Т.61.-№5.- С.34-36.
66. Плужников Н.Н., Софронов Г.А., Сюскин А.Е. и др. Использование препарата перфторан в схемах лечения отравлений дихлорэтаном: Метод.реком. М., МО РФ ГВМУ -1997. - 10 с.
67. Петрова М.В., Бирюков Д.Л., Краснова Т.В. Опыт применения перфторана в комплексном лечении онкологических больных. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 64-65.
68. Полозова Е.В., Бурякова Л.В., Шлык И.В. и др. Влияние перфторана на динамику показателей эндогенной интоксикации и процессы перекисного окисления у пострадавших с тяжелой термической травмой. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. -Пушино, 2003. - С. 36-40.
69. Полозова Е.В., Шилов В.В., Давыдова Е.В. Влияние перфторана на токсичность сыворотки при острых экзогенных отравлениях. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 65-66.
70. Распутин П.Г. Применение эмульсий перфторорганических соединений в резекционной хирургии печени (эксперим.-клин. исслед.). Автореф. докт. дис. Киров, 2000.
71. Распутин П.Г., Зубков И.В. Оценка иммуномодулирующего действия эмульсии перфторуглеродов при операциях на печени. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.70-71.
72. Селиванов Е.А., Софронов Г.А., Ханевич М.Д. Кровезамещающие растворы-переносчики кислорода: достижения и перспективы. // V съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь. Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. - Минск: "Стринко", 2003. -Т.2. -С.394-401.
73. Симанов В.А., Крюченков Н.Б., Самуилова Д.Ш., Самсонова Н.Н. Использование перфторуглеродной эмульсии "Перфторан" во время экстракорпорального кровообращения у больных с врожденными пороками сердца. // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). - Пушино, 1995. - С. 205-212.
74. Софронов Г.А., В.В.Шилов, М.Д. Ханевич и др. Применение препаратов на основе перфторуглеродных соединений при

- тяжелых гастродуоденальных кровотечениях, искусственном кровообращении в кардиохирургии и острых отравлениях липофильными ядами: Метод.реком., МО РФ ГВМУ // М., 2000. - 22 с.
75. Сухоруков В.П. Лечение острой кровопотери: Учебное пособие для врачей и студентов старших курсов медицинских институтов. - 2-е изд. - Киров: Кировский государственный медицинский институт, 1996. - 50 с.
  76. Сухоруков В.П., Спинева О.В. О целесообразном режиме применения перфторана. // Медицинская помощь, 2008. - № 1. – С.28-29.
  77. Сухоруков В.П., Спинева О.В., Зеленцова В.Ф. Экстренные инфузии перфторана при лечении острых и подострых массивных кровопотерь в условиях сельской районной больницы. // Вестник службы крови России, 2007. - № 4, – С. 28-30.
  78. Тарабарко Н.В., Балкаров А.Г., Онищенко Н.А. и др. Профилактика ишемического и реперфузионного повреждения почек в клинике при трансплантации. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С. 89-90.
  79. Терешина Е.В. Адсорбционные свойства эмульсий перфторорганических соединений и их использование для снижения инфекционности некоторых вирусов. // Вестник службы крови России, 2002.-№1.-С.24-26.
  80. Тиканадзе А.Д, Применение перфторана для лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии. Автореф. канд. дис. Санкт-Петербург, 1997.
  81. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н. Перфторан в интенсивной терапии критических состояний: методические рекомендации. Днепропетровск, 1999а. - 52 с.
  82. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Панин А.Н. Перфторан в комплексе интенсивной терапии спланхнитической ишемии и полиорганной недостаточности у больных сепсисом. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999b. - С. 93-94.
  83. Усенко Л.В., Станин Д.М., Кобеяцкий Ю.Ю. и др. Интра-трахеальное применение перфторана для профилактики и лечения респираторных нарушений в клинике интенсивной терапии. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999с. - С. 95-96.

84. Усенко Л.В., Криштафор А.А. Внутривенный, эндотрахеальный и энтеральный пути введения перфторана: клинические эффекты применения у больных в критическом состоянии. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушино, 2003. - С. 40-43.
85. Усенко Л.В., Болтянский С.В. Продвинутое острое нормоволемическая Гемодилюция с использованием перфторана у больных пожилого возраста при абдоминальных операциях. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004а. - С.60 – 64.
86. Усенко Л.В., Панченко Г.В., Царев А.В., Анищенко А.А. Современные возможности внутрилегочного применения перфторорганических соединений в лечении синдрома острого легочного повреждения. // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пушино, 2004 б. - С.140 – 143.
87. Федоров С.Н., Захаров В.Д., Моисеенко О.М. и др. Опыт использования эмульсии "Перфторан" в лечении различных заболеваний заднего отрезка глаза. // Офтальмохирургия. - 1997. - N 3. - С. 3-9.
88. Ханевич М.Д., Тиканадзе А.Д., Бурданов А.П., Дьяконов А.Н. Применение перфторана при реконструктивно-восстановительных операциях. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.97-99.
89. Хачатурова Э.А., Новикова Т.А., Ерошкина Т.Д., Астахов В.А. Интраоперационная кровопотеря и ее коррекция в колопроктологии. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999. - С.99-100.
90. Шевченко Ю.Л., Шабалин В.Н., Заривчацкий М.Ф., Селиванов Е.А. Руководство по общей и клинической трансфузиологии. - СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2003. - 608 с.
91. Шилов В.В. Повышение эффективности искусственной детоксикации организма с помощью перфторана // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999а. С. - 102-104.
92. Шилов В.В., Лазаренко Д.Ю. Влияние перфторана на реологические свойства эритроцитов при острых отравлениях. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. - Санкт-Петербург, 1999б. - С. 105-106.

93. Шишкин Г.А., Даниличев В.Ф. Современная хирургия отслоек сетчатки: Метод.реком., МО РФ ГВМУ. - М.: 1996. - 42 с.
94. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Тарабарко Н.В. и др. О результатах использования перфторана в клинике в качестве противоишемического средства. // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). - Пущино, 1995. - С.183-189.
95. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Сафонов А.А., Белоярцев Ф.Ф., Долбин А.Г., Глушков А.С., Маевский Е.И. "Способ определения пригодности донорских почек к пересадке". Авторское св-во N 1325732 от 22.03.87. Заявитель: Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ и Институт биологической физики АН РФ.
96. Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Савин Л.А. Лечение нейротрофических язв стоп у больных лепрой с использованием эмульсии перфторан. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2003. - С. 79-82.
97. Lowe K.C. Blood substitutes: from chemistry to clinic. // J. Mater. Chem., 2006 (16), p. 4189 – 4196.
98. Winslow R.M. Current status of oxygen carriers ('blood substitutes'): 2006. // Vox Sanguinis, 2006a (91), p.102 – 110.
99. Winslow R.M. Blood substitutes. Elsevier 2006b, p. 288-296.