Штучна кров: на якому ми нині етапі?

Ахмед А.

Лікарня Гленфілд, м. Лестер, Велика Британія

Обґрунтування. Створення штучної крові (ШК) та/або її компонентів здатне змінити медицину, але наявні наразі штучні носії кисню (ШНК) не виконують інших функцій крові, як-от підтримка об'єму судин, згортання, імунітет, транспорт нейромедіаторів, поживних речовин і відходів.

Мета. Охарактеризувати поточну ситуацію стосовно ШК.

Матеріали та методи. Аналіз літературних даних із цього питання.

Результати та їх обговорення. Потреба в створенні ШК обґрунтована високою вартістю збору, обробки та зберігання донорської крові, невисокою інфекційною безпекою отриманих препаратів стосовно ВІЛ, вірусних гепатитів В та С, цитомегаловірусу тощо, скороченням кількості донорів, проблемами у зв'язку з несумісністю крові. Імунологічні ефекти гемотрансфузій асоціюються з більшою частотою інфекційних процесів у разі проведення хірургічних втручань, сповільненням загоєння ран і прогресуванням злоякісних захворювань. Вимоги до ідеального препарату ШК включають достатнє захоплення та доставку кисню у фізіологічних умовах, відсутність токсичних або фізіологічних ефектів, здатність еліминуватися та виводитися організмом людини, достатній внутрішньосудинний період напіврозпаду, простоту у використанні та зберіганні, стабільність за кімнатної температури, універсальну сумісність, доступність і низьку вартість, здатність підтримувати артеріальний тиск і рН, в'язкість, аналогічну показнику справжньої крові. ШНК включають кисеньтранспортувальні розчини на основі гемоглобіну та перфторвуглецеві сполуки (ПФВС) у формі емульсій. Для виробництва перших використовується природний (людський, бичачий) або генномодифікований гемоглобін, також може застосовуватися гемоглобін дріжджового чи бактерійного походження. Перевагами розчинів гемоглобіну є підвищення вироблення еритропоєтину, адекватна доставка кисню за рівня гемоглобіну 20 г/л без побічних ефектів, повна відсутність передачі

вірусів і на 25 % кращий показник реперфузійного відновлення, ніж за умови застосування справжньої крові. Потенційними полями застосування ШНК є шок, ішемія органів, несумісність еритроцитів, гостре пошкодження легень, зберігання органів для трансплантації, кардіоплегія, серпоподібноклітинна анемія, лікування пухлин, повітряна емболія. Головною проблемою є вивільнення прозапальних цитокінів у відповідь на введення розчину гемоглобіну. Побічні ефекти цих розчинів включають нейро- та нефротоксичність, імуносупресію, вазоконстрикцію, коагулопатії, вивільнення вільних радикалів, похибки при здійсненні аналізів крові. Своєю чергою, ПФВС не зв'язують кисень, а розчиняють його пропорційно парціальному тиску. ПФВС елімінуються фагоцитами та зрештою виводяться легеньми під час дихання. Частинки ПФВС є набагато меншими за природні еритроцити (0,2 проти 7 мкм) і легше підлягають деформації, що полегшує їх доставку до ішемізованих ділянок. Побічними ефектами ПФВС є минуле почервоніння обличчя, болі в голові та спині, нудота, гарячка, анафілактоїдні реакції, схильність до кровотеч, набряк легень, гостра правощлуночкова недостатність. Оскільки для реалізації необхідних ефектів ПФВС потребують високого парціального тиску, може бути потрібна штучна вентиляція легень. Окрім ШНК на основі гемоглобіну та ПФВС, існують також розробки гемоглобіну в ліпосомальній еритроцитоподібній формі та нанокансуплах, наноархітектонічні комплекси гемоглобіну.

Висновки. 1. Створення ШК здатне революціонізувати медицину. 2. Потреба в створенні ШК обґрунтована високою вартістю збору, обробки та зберігання донорської крові, невисокою інфекційною безпекою отриманих препаратів, скороченням кількості донорів, проблемами у зв'язку з несумісністю крові. 3. ШНК включають кисеньтранспортувальні розчини на основі гемоглобіну й емульсії ПФВС. 4. Необхідні подальші розробки щодо вдосконалення наявних препаратів ШК та створення нових засобів.

Ключові слова: штучна кров, штучні носії кисню, гемоглобін, кисеньтранспортувальні системи.

Artificial blood: where are we now?

Ahmed A.

Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom

Background. The creation of artificial blood (AB) and/or its components can change medicine, but currently available artificial oxygen carriers (AOC) do not perform other blood functions: vascular volume maintenance, coagulation, immunity, transport of neurotransmitters, nutrients and waste.

Objective. To describe the current situation regarding AB.

Materials and methods. Analysis of literature data on this issue.

Results and discussion. The need to create an AB is justified by the high cost of collecting, processing and storing donor blood, low infectious safety of drugs received against HIV, viral hepatitis B and C, cytomegalovirus, etc., reduction of the number of donors, problems with blood incompatibility. Immunological effects of blood transfusions are associated with a higher frequency of infectious processes during surgery, slowing of wound healing and progression of malignant diseases. Requirements for an

ideal AB preparation include adequate oxygen uptake and delivery under physiological conditions, no toxic or physiological effects, ability to be eliminated and excreted by the human body, sufficient intravascular half-life, ease of use and storage, stability at room temperature, universal compatibility, availability and low cost, ability to maintain blood pressure and pH, viscosity similar to real blood. Available AOC include oxygen-transport solutions based on hemoglobin and perfluorocarbon compounds (PFC) in the form of emulsions. Natural (human, bovine) or genetically modified hemoglobin is used for the production of the former, and hemoglobin of yeast or bacterial origin can also be used. The advantages of hemoglobin solutions include the increased erythropoietin production, adequate oxygen delivery at a hemoglobin level of 20 g/L without side effects, complete absence of virus transmission and 25 % better reperfusion recovery than with real blood. Potential fields of AOC use include shock, organ ischemia, erythrocyte incompatibility, acute lung injury, organ storage for transplantation, cardioplegia, sickle cell anemia, tumor treatment, and air embolism. The main problem is the release of pro-inflammatory cytokines in response to hemoglobin solution administration. Side effects of these solutions include neuro- and nephrotoxicity, immunosuppression, vasoconstriction, coagulopathy, release of free radicals, and

errors in blood tests. In turn, PFC does not bind oxygen, but dissolves it in proportion to the partial pressure. PFC are eliminated by phagocytes and eventually excreted by the lungs during respiration. PFC particles are much smaller than natural erythrocytes (0.2 vs. 7 μm) and are easier to deform, which facilitates their delivery to ischemic areas. Side effects of PFC include transient face flushing, headache and back pain, nausea, fever, anaphylactoid reactions, bleeding tendency, pulmonary edema, and acute right ventricular failure. Because high partial pressures are required to achieve the desired PFC effects, artificial lung ventilation may be required. In addition to hemoglobin-based AOC and PFC, hemoglobin in liposomal erythrocyte form, hemoglobin in nanocapsules, nanoarchitectonic complexes of hemoglobin are under development.

Conclusions. 1. The creation of AB may revolutionize medicine. 2. The need to create an AB is justified by the high cost of collection, processing and storage of donor blood, its low infectious safety, reduction of the number of donors, problems due to blood incompatibility. 3. AOC include hemoglobin-based oxygen-transporting solutions and PFC emulsions. 4. Further studies are needed to improve existing AB preparations and create new ones.

Key words: artificial blood, artificial oxygen carriers, hemoglobin, oxygen transport systems.

Искусственная кровь: на каком мы сейчас этапе?

Ахмед А.

Больница Гленфилд, г. Лестер, Великобритания

Обоснование. Создание искусственной крови (ИК) и/или ее компонентов способно изменить медицину, но имеющиеся на данный момент искусственные носители кислорода (ИНК) не выполняют других функций крови, таких как поддержка объема сосудов, свертываемость, иммунитет, транспорт нейромедиаторов, питательных веществ и отходов.

Цель. Охарактеризовать текущую ситуацию касательно ИК.

Материалы и методы. Анализ данных литературы по этому вопросу.

Результаты и их обсуждение. Потребность в создании ИК обоснована высокой стоимостью сбора, обработки и хранения донорской крови, невысокой инфекционной безопасностью полученных препаратов в отношении ВИЧ, вирусных гепатитов В и С, цитомегаловируса и т. п., сокращением количества доноров, проблемами в связи с несовместимостью крови. Иммунологические эффекты гемотрансфузий ассоциируются с большей частотой инфекционных процессов при проведении хирургических вмешательств, замедлением заживления ран и прогрессированием злокачественных заболеваний. Требования к идеальному препарату ИК включают достаточный захват и доставку кислорода в физиологических условиях, отсутствие токсичных или физиологических эффектов, способность элиминироваться и выводиться организмом человека, достаточный внутрисосудистый период полураспада, простоту в использовании и хранении, стабильность при комнатной температуре, универсальную совместимость, доступность и низкую стоимость,

способность поддерживать артериальное давление и pH, вязкость, аналогичную показателю настоящей крови. ИНК включают кислородотransпортирующие растворы на основе гемоглобина и перфторуглеродные соединения (ПФУС) в форме эмульсий. Для производства первых используется природный (человеческий, бычий) или генномодифицированный гемоглобин, также может применяться гемоглобин дрожжевого или бактериального происхождения. Преимуществами растворов гемоглобина являются повышение выработки эритропоэтина, адекватная доставка кислорода при уровне гемоглобина 20 г/л без побочных эффектов, полное отсутствие передачи вирусов и на 25 % лучший показатель реперфузионного восстановления, чем при применении настоящей крови. Потенциальными полями применения ИНК являются шок, ишемия органов, несовместимость эритроцитов, острое повреждение легких, хранение органов для трансплантации, cardioplegia, серповидноклеточная анемия, лечение опухолей, воздушная эмболия. Главной проблемой является высвобождение провоспалительных цитокинов в ответ на введение раствора гемоглобина. Побочные эффекты данных растворов включают нейро- и нефротоксичность, иммуносупрессию, вазоконстрикцию, коагулопатию, высвобождение свободных радикалов, погрешности при проведении анализов крови. В свою очередь, ПФУС не связывают кислород, а растворяют его пропорционально парциальному давлению. ПФУС элиминируются фагоцитами и в конце концов выводятся легкими при дыхании. Частицы ПФУС намного меньше натуральных эритроцитов (0,2 на 7 мкм) и

легче подлежат деформации, что облегчает их доставку к ишемизированным участками. Побочными эффектами ПФУС являются преходящее покраснение лица, боли в голове и спине, тошнота, лихорадка, анафилактические реакции, склонность к кровотечениям, отек легких, острая правожелудочковая недостаточность. Поскольку для осуществления необходимых эффектов ПФУС требуют высокого парциального давления, может потребоваться искусственная вентиляция легких. Кроме ИНК на основе гемоглобина и ПФУС, существуют также разработки гемоглобина в липосомальной эритроцитоподобной форме и форме нанокapsул, наноархитектонические комплексы гемоглобина.

Выводы. 1. Создание ИК способно революционизировать медицину. 2. Потребность в создании ИК обоснована высокой стоимостью сбора, обработки и хранения донорской крови, невысокой инфекционной безопасностью полученных препаратов, сокращением количества доноров, проблемами в связи с несовместимостью крови. 3. ИНК включают кислородотransпортирующие растворы на основе гемоглобина и эмульсии ПФУС. 4. Необходимы дальнейшие разработки по совершенствованию имеющихся препаратов ИК и созданию новых средств.

Ключевые слова: искусственная кровь, искусственные носители кислорода, гемоглобин, кислородотransпортирующие системы.