

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
КУБАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ - РЕАНИМАТОЛОГИИ И  
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ФПК и ППС**

# **Массивная кровопотеря**

(учебно-методическое пособие для врачей)

Краснодар 2003

**Составитель** – В.В.Голубцов кандидат мед. наук, и.о. доцента кафедры анестезиологии - реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС

**Рецензенты:**

Ю.П.Савченко доктор мед. наук, профессор, зав.кафедрой общей хирургии

А.Х.Каде доктор мед. наук, профессор, зав.кафедрой патологической физиологии

Настоящее пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, акушеров-гинекологов, трансфузиологов.

Пособие составлено на основе современных представлений о патогенетической компонентной терапии препаратами, компонентами крови и кровезаменителями. Подробно изложены схемы коррекции кровопотери и обзор основных используемых сред.

Работа составлена в соответствии с унифицированной программой последипломного обучения врачей по гематологии и трансфузиологии и с образовательным стандартом послевузовской профессиональной подготовки специалистов трансфузиологов.

Рекомендовано к изданию

ЦМС КГМА протокол № 43 от «17» июня 2003 г.

## Предисловие

Лечение больных с массивной кровопотерей (МК) представляет собой трудную задачу, особенно в ближайшем посттравматическом и послеоперационном периоде, когда на фоне микроциркуляторных и метаболических нарушений происходит формирование шока. Чаще всего вслед за МК развивается гиповолемический шок и лишь в последующем он расценивается как шок геморрагический (ГШ).

Использование донорской крови, ее компонентов и препаратов, а также кровозамещающих растворов дает лишь временный результат, несомненно, спасая жизнь больного на операционном столе, но нередко еще более ухудшает его состояние при нерациональном использовании.

Осложнения массивной потери крови и массивной гемотрансфузии могут представлять серьезную угрозу жизни больных от множественных нарушений вызываемых компонентами переливаемой крови и патофизиологических повреждений в ответ на критическую гиповолемию. Летальность при ГШ остается крайне высокой – 50-89,9%.

В то же время методы профилактики смертельных случаев при геморрагическом шоке хорошо изучены, и согласованы. Общность подходов в терапии острой кровопотери, практически всеми авторами представляется как шаблон, который может быть изменен, чтобы принять во внимание обстоятельства и показания при различных клинических ситуациях. Так в Великобритании издано руководство, основанное на исторической практике переливания и руководствах по критическим состояниям. Симпозиум по массивному переливанию был организован Национальной Службой Крови Северная Зона в декабре 1998 для анестезиологов, травматологов, гематологов и службы крови, заключение которого было принято как основание для локальных протоколов, существующих во многих крупных клиниках. В последнее время появилось большое количество работ отечественных ученых, посвященных проблеме острой массивной кровопотери.

Настоящее пособие не претендует на роль исчерпывающего обзора, но включает основные рекомендации.

## **Введение**

Массивная потеря крови обычно определяется как потеря одного объема крови в пределах суток, нормальный объем крови, составляет приблизительно 7 % идеального веса тела у взрослых и 8-9 % у детей. Альтернативные определения включают 50 % потерю объема крови в пределах 3 час, или скорость потери 150 мл/мин. Такие определения подчеркивают важность раннего определения потери крови и потребности в интенсивной терапии направленной на предотвращение шока и его последствий.

Успешный результат требует быстрого действия и взаимодействия между клиницистами разных специальностей, диагностическими лабораториями, штатом службы крови и локальным центром переливания крови. Поддержка компонентами крови требует времени для организации т.к. центр крови может быть далеко от больницы, требуется время для проведения всех обязательных проб. В этой ситуации крайне важно ранее начало инфузионной терапии кровезаменителями, а также применение аутокрови.

Ранняя консультация с хирургами, анестезиологами и гематологами желательна, и в этой ситуации важно их сотрудничество. Член клинической группы должен быть назначен как координатор (ответственный по переливанию крови штатный трансфузиолог или врач назначенный из числа хирургов или анестезиологов не занятых в наркозе и операции) ответственный за связь, сообщение и документацию.

## **Лечебная стратегия**

Тяжелый гиповолемический/геморрагический шок обуславливает высокую смертность из-за органной дисфункции и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Восстановление объема крови первоначально достигается быстрым введением солевого раствора или коллоида через катетер большого диаметра. При этом не столько важно качество самого раствора, сколько максимально быстрое начало его введения.

Использование белка и небелковых коллоидов вместо кристаллоидов для объемного возмещения до недавнего времени была предметом дебатов. После публикации, двух мета - исследований, по использованию коллоида, в American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support Guidelines, стало очевидно, что устойчивые рекомендации могут быть сделаны только после дальнейших исследований. Таким образом и «европейская» и «американская» модели гидратационной терапии остаются в равной степени обоснованными т.е. стартовая инфузия может начинаться как с кристаллоидных, так и с коллоидных растворов.

Переливание эритроцитов, требуется, когда 30-40 % объема крови потеряно; потеря более чем 40 % объема крови - немедленно требует

экстренной трансфузии эритроцитов и других компонентов, а при наличии обследованного донора - цельной донорской крови малых сроков хранения.

Следует особо отметить, что гипотермия увеличивает риск диссеминированной внутрисосудистой коагуляции и других осложнений и может быть предотвращена согреванием растворов, использованием устройств типа воздушных одеял, и трансфузией терморегулирующей теплой крови.

Потеря крови обычно недооценивается, и это нужно помнить, что значения гемоглобина и гематокрита не «падают» в течение нескольких часов после острого кровотечения, а истинные показатели определяются только спустя 2-3 суток.

Для больных с острой анемией, American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy заключило, что решение вопроса коррекции гипоксии переливанием эритроцитов, должно быть основано на оценке оксигенации и в ряде случаев предпочтение следует отдавать изменению режимов вентиляции, улучшенному положению больного на операционном столе и использованию реопрепаратов, а не слепому переливанию крови.

Измеренные показатели гемодинамики: частота сердечных сокращений, артериальное давление, давление заклинивания легочных капилляров и функциональное состояние сердца, могут помочь принятию решения, но должно быть особо подчеркнута, что скрытая кровопотеря может происходить в присутствии стабильных витальных признаков.

Интраоперационное сохранение крови может иметь большое значение в сокращении потребности аллогенной крови, но бактериальное загрязнение раны является относительным противопоказанием. Кроме того использование исторических методов реинфузии (через слой марли) часто грозит серьезными осложнениями, вплоть до тромбогеморрагического синдрома.

Бесспорным лидером технологий реинфузии является аппаратный метод сохранения крови (Cell-saver) который позволяет минимизировать потери эритроцитов, обладает гораздо меньшим количеством противопоказаний и лишен недостатков присущих другим методам. Однако, к сожалению, он достаточно дорог.

### **Лабораторные исследования**

Пробы крови должны быть обследованы как можно раньше для определения группы крови, наличия антител и испытания совместимости. Также желательно, а для крупных лечебных учреждений обязательно проведение тестов системы гемостаза (коагуляции и фибринолиза), включая оценку фибриногена и исследование биохимии. Подсчет тромбоцитов и запись агрегатограммы. Для оценки функционального состояния системы гемостаза очень хорошо показал себя метод

электрокоагулографии. Не следует пренебрегать и простейшими тестами: проба Дюке, протаминовый тест и др., поскольку истинная причина кровоточивости не всегда очевидна.

Имея дело с развивающимся процессом, важно мониторировать параметры (по крайней мере почасовой и после каждого терапевтического вмешательства) чтобы контролировать эффективность составляющей терапии. Хотя, как уже упоминалось выше, определяемые значения «красной крови» не отражают истинной картины в течении 2-3<sup>x</sup> суток после кровопотери, в острой ситуации важнее динамика процесса, чем абсолютный результат. Эти исследования должны проводиться так часто, как это необходимо.

### **Приоритеты для терапии:**

- восстановление объема крови, чтобы обеспечить перфузию тканей и оксигенацию;
- достижение гемостаза:
  - остановка кровотечения хирургическим путем
  - коррекция коагулопатии

В случаях острой кровопотери первоочередной задачей является сохранение необходимого ОЦК так, чтобы АД<sub>сист.</sub>, при этом, не превышало 90 мм рт.ст.

Начальный (должный) ОЦК рассчитывается путем умножения “идеальной массы” на:

85 мл/кг (мужчина) или 63 мл/кг (женщина)

“Идеальная масса” — должный вес данного человека рассчитывается по формуле Лоренца:

$$M = P - (100 - (P - 150) / 4),$$

где  $P$  — рост человека,  $M$  — идеальная масса

Этот расчет позволяет избежать ошибки у тучных людей, при пересчете на их вес ОЦК получится завышенным, т. к. подкожно-жировая клетчатка содержит незначительное количество крови.

### **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ СТЕПЕНИ**

1. Кровопотеря до 10—15% ОЦК (около 500—700 мл). В переливании крови нет необходимости. Достаточно в/в введения 500 мл гемодинамических кровезаменителей и 1000 мл кристаллоидов (р-р Рингера или др.).

2. Кровопотеря до 20 % ОЦК (около 1600 мл).

10 мл/кг гемодинамические корректоры.

10 мл/кг солевые растворы.

300—500 мл эритроцитарная масса

3. Кровопотеря до 30 % ОЦК.

10 мл/кг — гемокорректоры;

10 мл/кг — солевые растворы;

10 мл/кг — эритроцитарная масса и СЗП.

4. Кровопотеря до 40 % ОЦК.

10 мл/кг — гемокорректоры;

20 мл/кг— солевые растворы;

10 мл/кг— эритроцитарная масса и СЗП.

*(количество СЗП определяется в зависимости от состояния системы гемостаза и рассчитывается индивидуально, среднее соотношение Эр.массы и СЗП – 5:1)*

#### ОБЪЕМ ТТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА КРОВООБРАЩЕНИЯ

- в стадии централизации кровообращения - 15-20 мл/кг,
- в переходной стадии нарушения гемодинамики - 25-30 мл/кг,
- в стадии децентрализации кровообращения - 40 мл/кг.

*Указанные объемы вводятся в течение 1,5-2 часов.*

#### СООТНОШЕНИЕ СРЕД ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ:

Кровопотеря (% ОЦК)	Кровь %	Кровозаменители %
до 15	-	100
15-25	30	70
25-40	50	50
Более 40	70-75	50

**Стартовый раствор** средней молекулярной массы (полиоксидин, полиглюкин, волекам или др.).

Инфузию проводя струйно 250—500 мл в 1 минуту.

После достижения безопасного уровня АД инфузия низкомолекулярных препаратов (реополиглюкина, альбумин, протеин, гелофузин) капельно.

**На догоспитальном этапе:** 0,9% раствор натрия хлорида в дозе 15-20 мл/кг за 30 минут, или 20-40% раствор глюкозы в дозе до 5 мл/кг, или гипертонический раствор натрия хлорида 4 мл/кг.

### **В дальнейшем:**

- возмещение в режиме гемодилюции
- ГЭК, как можно скорее гемотранфузия, между инфузиями коллоидных растворов - 10% раствор глюкозы

**NB!** ОБЩИЙ ОБЪЕМ ИНФУЗИИ ПРЕВЫШАЕТ ПОТЕРЮ

**NB!** КОРРЕКЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА НАЧИНАЕТСЯ ТОЛЬКО ПОСЛЕ КУПИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ШОКА И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДИУРЕЗА

**Контроль:** показатели красной крови, Нt, АД, пульс, ЦВД, коагулограмма (A/V), контроль за показателями центральной гемодинамики.

### **КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРЕД ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОМК**

#### **Кровезаменители**

Общепринятой и устоявшей классификацией кровезаменителей является предложенная А.А.Багдасаровым в 1972 г. и сохранившаяся по сегодняшний день. Приводя ее целиком следует отметить, далеко не все группы пригодны для коррекции массивной кровопотери.

- I. Гемодинамические кровезаменители, производные:
  - желатина;
  - декстрана;
  - гидроксиэтилкрахмала (ГЭК);
  - полиэтиленгликоля (ПЭГ).
- II. Дезинтоксикационные кровезаменители
- III. Препараты для парентерального питания
- IV. Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния:
  - солевые растворы;
  - осмодиуретики.
- V. Кровезаменители с функцией переноса кислорода:
  - растворы гемоглобина;
  - эмульсии перфторуглеродов.
- VI. Инфузионные антигипоксантаы
- VII. Кровезаменители комплексного действия

*А.А.Багдасаров (1972), О.К.Гаврилов (1973)*

Рецептура кровезаменителей определяет их свойства: волемический, реологический и гемостатические эффекты и максимальную суточную дозу.

**Волемический (объемный) эффект** - отношение прироста ОЦК к объему введенной трансфузионной среды в %.

ВЭ гемодинамических кровезаменителей, превышающий 100%, указывает на поступление жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

ВЭ равный 100%, указывает на отсутствие поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

ВЭ менее 100% указывает на быстрое выведение коллоида из организма (с мочой).

**Реологический эффект** складывается из воздействия на относительную вязкость крови, коллоидно-осмотическое давление, дезагрегацию эритроцитов и гемодиллюцию.

*Применение кровезаменителя с **относительной вязкостью** ниже, чем у крови, улучшает текучесть последней.*

**Коллоидно-осмотическое давление (КОД)** создается белками плазмы крови (в основном альбумином) и является одним из регуляторов транскапиллярного обмена. При введении кровезаменителя с КОД выше, чем у плазмы крови, создаются условия для поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

**Дезагрегация эритроцитов, тромбоцитов.** Образование молекулярного слоя на поверхности форменных элементов крови и эндотелии сосудов, что приводит к эффекту дезагрегации и восстановлению микроциркуляции.

**Гемодиллюционный эффект.** Каждые внутривенно введенные 500 мл гемодинамического кровезаменителя в течение 15 минут снижают гематокрит в среднем на 4-6%.

**Максимальная суточная доза** для всех рассматриваемых кровезаменителей, кроме Гелофузина, равна максимальной часовой скорости вливания. В противном случае появляются признаки передозировки.

## ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА

Первого применения раствора желатина осуществил J.Hogan еще в 1915г. для замещения крови при смертельной кровопотере. В настоящее время в мире применяются более 50 различных препаратов на основе желатина. Наиболее известные в нашей стране "Желатиноль" и "Модежель" разработанные в Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови в 60-х годах.

По своей биологической природе желатин является денатурированным белком, полученным из коллагенсодержащих тканей крупного рогатого скота в результате ступенчатой тепловой и химической обработки. Исходным сырьем может быть также нервная ткань быка.

Современная классификация инфузионных сред на основе желатина предусматривает выделение трех основных типов продукции:

- 1 - растворы на основе оксиполижелатина (OPG);
- 2 - растворы на основе сукцинированного желатина (модифицированного жидкого желатина) - (MLG);
- 3 - растворы на основе желатина приготовленного из мочевины (Crossl.)

### Сравнительная характеристика препаратов на основе желатина.

Желатин	Тип	%	ММ	Объем замещения	Продолжительность действия
Haemaccel	Crossl	3,5%	35000	50-70%	1 - 2 ч
Helifundol	OPG	5,6%	30000	*	1 - 2 ч
Gelofusin	MLG	4,2%	35000	70%	3 - 4 ч
Physiogel	MLG	4,2%	35000	70%	1 - 2 ч
Plasmion	MLG	3,0%	35000	*	*
Geloplasma	MLG	3,0%	35000	70%	1 - 2 ч
Gelofusal	OPG	3,5%	35000	*	*

Представленные данные указывают, что средняя ММ большинства препаратов находится в пределах 30000-35000 Д. В сравнении с ними, весовая ММ отечественного "Желатиноля" равна 20 000 Д (диапазон молекулярно-массового распределения от 5000 до 100000 Д).

Учитывая, что основное клиническое назначение растворов желатина аналогично декстранам и направлено на возмещение дефицита ОЦК, следует отметить, что, по сравнению, с ними сила связывания воды желатиной намного меньше (объем замещения 50 - 70%) и эффект менее продолжителен (не более 2 ч).

Наибольший интерес представляют инфузионные среды на основе модифицированного жидкого желатина, молекулы которого имеют

вытянутую форму, что снижает их способность проходить через поры капилляров, тем самым увеличивая время циркуляции.

Важнейшей отличительной особенностью КПП на основе желатина является высокое КОД его растворов - в пределах 220-290 мм.рт.ст., что в 5-7 раз превышает КОД декстрана- 40 (40 мм.рт.ст.) и в 10-14 раз КОД плазмы крови. Именно высокое КОД растворов желатины позволяет им удерживать воду в сосудистом русле и способствовать нормализации ОЦК.

Побочные эффекты растворов желатины сопоставимы с таковыми у декстранов. Повышенный выброс гистамина в ответ на инфузию делает целесообразным назначение перед парентеральным введением данных растворов блокаторов H1/H2 рецепторов. Также настораживает возможность гемореологических нарушений. В частности, речь идет об особенностях влияния желатины на свертывающую систему крови (ССК). Однако, публикации по данному вопросу крайне противоречивы.

Перспективным направлением в создании новых гетерогенных КПП следует считать разработку конъюгатов гидролизатов желатины с декстранами. Препараты объединяют в себе свойства обеих классов КПП. Проведенные первые экспериментальные исследования в данном направлении дали положительный результат. Повышение эффективности биологических свойств коллоидных кровезаменителей связывают с созданием комплексного плазмозаменителя, способного нормализовать не только гемодинамику и энергетический обмен, но и устранять явления метаболического ацидоза и гипоксии. Данные свойства достигаются с включением в состав различных коллоидных растворов (декстраны, производные желатины) фумарата натрия. Наличие антигипоксанта в инфузионном растворе способствует восстановлению клеточных процессов окислительного метаболизма в условиях недостаточного кислородообеспечения тканей, а также корригирует кислотно-основное состояние организма. Перспективным направлением в создании КПП является создание кровезаменителей на основе пуллулана - полисахарида, состоящего из мальтотриазонных единиц, соединенных альфа-1-6-связями. Биологические испытания первого кровезаменителя - "Макропуллина" показали хороший гемодинамический эффект на моделях кровопотери и шока.

## **ДЕКСТРАНЫ**

Декстран является полимером глюкозы и продуцируется бактериями при выращивании их на среде, содержащей сахарозу, например, свекольный сок. Относительная молекулярная масса (ММ) нативного декстрана достигает сотен миллионов дальтон. Далее нативный декстран подвергается гидролизу до получения препарата с заданным молекулярно-массовым распределением. Именно критерий молекулярно-массового

распределения лежит в основе подразделения инфузионных сред декстранов на две основные группы:

**I-группа** - низкомолекулярные декстраны, имеющие молекулярную массу 30000-40000 Д;

**II-группа** - средномолекулярные декстраны, имеющие молекулярную массу 50000-70000 Д.

Современные зарубежные и отечественные препараты декстрана существенно отличаются от тех инфузионных сред, которые применялись в клинической практике в 70-х годах. По сравнению с ними, во время производства данных растворов значительно улучшилась их очистка от иммуногенных ингредиентов микробного продуцента, что позволило снизить общее число побочных реакций на декстран ниже уровня реакции на альбумин. В тоже время данный клинический аспект применения декстранов сохраняет свою актуальность и по настоящий день. Примерно у 60-70% пациентов на фоне парентерального введения полисахаридов сохраняется вероятность образования иммунокомплексов, как следствие реакции АГ-АТ. Учитывая данное обстоятельство, с целью целенаправленной профилактики декстран-индуцированных анафилактоидных/анафилактических реакций рядом фирм были разработаны препараты моновалентного гаптен-декстрана, например, моновалентный декстран-1 Fresenius с ММ равной 1000 Д.

Прямая зависимость между ММ декстрана, его влиянием на реологические свойства крови и временем циркуляции в сосудистом русле хорошо известны и изучены. *Напомним, что молекулы полиглюкина (декстран-70, макродекс) оказывают положительное влияние на кровообращение в течении 5-7 часов. Декстраны с ММ 40000 Д (реополиглюкин, реомакродекс, декстран-40) обеспечивают большее по выраженности гидродинамическое действие, но в тоже время более кратковременное. Увеличение объема плазмы наиболее выражено в первые 90 мин после введения реополиглюкина. Через 6 ч после инфузии содержание декстрана-40 в крови уменьшается примерно в 2 раза.*

Основной гемодинамический эффект данного класса КПР связан с их способностью связывать и удерживать в сосудистом русле воду. Доказано, что 1 г декстрана связывает 20-25 мл воды, в то время как 1г альбумина способен удерживать только 17 мл. Таким образом, прирост ОЦК вследствие внутривенного вливания раствора декстрана-40 может почти в 2 раза превышать объем инфузии.

При инфузии декстрана возможны выраженные изменения вязкости крови. Если в нормальной человеческой плазме величина относительной способности эритроцитов к агглютинации (ОСЕА) равна единице, то при увеличении ММ декстрана ОСЕА быстро возрастает, достигая при ММ 100000 Д - 10. Декстран с очень высокой ММ ( более чем 150 000 Д ) может

привести к агрегации крови. В тоже время препараты с ММ от 40000 Д и ниже не увеличивают скорость агглюцинации.

Медико-техническое требование, предъявляемое к производству инфузионных средств полиглюкин (декстран-70) и реополиглюкин (декстран-40) представляют собой соответственно 6% и 10% растворы полисахарида на основе 0,9% раствора NaCl, то возможны варианты производства декстранов без хлорида натрия или со специальным обогащением  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $K^{+}$ , лактатом (например, Longasteril - 70 с электролитами) или без хлорида натрия с добавлением 5% и 20% сорбита.

На сегодняшний день разработаны и предложены для широкого клинического применения ряд абсолютно новых и перспективных, с гемодинамической точки зрения, препаратов:

Полиглюсоль - декстран с ММ 60000 - 80000 Д, содержащий соли  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ . Применение данного препарата позволяет наряду с противошоковым действием осуществлять коррекцию электролитного дисбаланса.

Рондеферрин - радиационно-модифицированный декстран с ММ 60000 ± 10000 Д. Вязкостные характеристики препарата находятся на уровне кровезаменителей реологического действия (характеристическая вязкость 0,154 - 0,184). С целью придания препарату способности стимулировать гемопоэз в его состав введено железо в легко усвояемой форме, а также медь и кобальт. Препарат обладает плазмоекспандерным действием, восстанавливает АД, нормализует системную гемодинамику и микроциркуляцию. Дополнительное введение в макромолекулы "Рондеферрина" карбоксильных и карбонильных групп способствует проявлению у препарата иммуностимулирующих и дезинтоксикационных эффектов.

Рондекс - 6% раствор радиализированного декстрана с ММ 65000±5000 Д в 0,9% растворе хлорида натрия. Препарат соответствует международным стандартам для плазмозаменителей типа декстран-70, однако обладает преимуществами в виде сниженной почти в 1,5 раза характеристической и относительной вязкости и уменьшенным размерам макромолекул. В тоже время препарат обладает дезинтоксикационным свойством, а также эффектом защиты генетического аппарата клеток костного мозга после облучения.

Рондекс-М - модифицированный препарат "Рондекса", насыщенный карбоксильными группами. Препарат дополнительно обладает иммуномодулирующей и интерферониндуцирующей активностью. Антиадгезивное действие в 5 раз превосходит полиглюкин и в 2,5 раза рондекс. По выраженности гемодинамического действия рондекс-М соответствует полиглюкину, а по влиянию на микроциркуляцию и тканевой кровотока - реополиглюкину.

Полифер - является модификацией полиглюкина и состоит из комплекса декстрана с железом. Обладает гемодинамическим действием как полиглюкин, а также способен ускорять эритропоэз при постгеморрагических анемиях.

Реоглюман - в его состав входят реополиглюкин, маннитол и бикарбонат натрия. Препарат устраняет тканевый ацидоз, а реологический и диуретический эффекты усилены по сравнению с реополиглюкином.

## **КРАХМАЛ**

Растворы оксиэтилированного крахмала производятся с начала 60-х годов. За последнее десятилетие во многих странах мира данный класс КПР стал ведущим среди плазмозаменителей, отодвинув на второй план декстраны и производные желатины.

Фармакологический рынок нашей страны также достаточно насыщен плазмозаменителями на основе гидроксиэтилового крахмала (ГЭК). Такие инфузионные среды, как НАЕС-стерил - 6%, НАЕС-стерил - 10%, Плазмастерил (продукция фирмы Fresenius), Рефортан, Рефортан - плюс, Стабизол (продукция фирмы Berlin-Chemie), Волекам (Россия) интенсивно применяются на этапах лечения больных с геморрагическим, травматическим, септическим и ожоговым шоками, а также при экстремальных ситуациях, когда имеет место выраженный дефицит ОЦК, снижение сердечного выброса и нарушение транспорта кислорода.

Сырьем для производства инфузионных растворов крахмала являются крахмал кукурузы восковой спелости и картофельный крахмал. Основными параметрами, отражающими, как физико-химические свойства ГЭКов, так и отличительные особенности их различных представителей являются: ММ - молекулярный вес; MS - молекулярное замещение; DS - степень замещения. В качестве примера имеющих отличий в таблице приведены основные характеристики плазмастерила и НАЕС-стерила 6%.

### **Сравнительная характеристика растворов гидроэтилкрахмала**

<b>Состав раствора крахмала в 1л раствора</b>	<b>ПЛАЗМАСТЕРИЛ</b>	<b>НАЕС-СТЕРИЛ 6%</b>
Поли (гидроксиэтил крахмал)	60 г	60 г
Степень замещения MS	0,70 -0,80	0,4 -0,55
Средняя ММ	450000	200000
Хлорид натрия	9,0 г	9,0 г
Осмолярность	309 мосм/л	309 мосм/л

Величина MS является основным показателем, отражающим время циркуляции крахмала в сосудистом русле и представляет собой среднее число гидроксильных групп, приходящихся на глюкозную единицу. Данная величина в зависимости от заданных свойств может находиться в пределах

0,4 - 0,8. Показано, что ГЭК с MS 0,8 сохраняется в крови в течении 60 суток, а с MS 0,55 - на протяжении 10 суток. Период полувыведения препарата с DS равной 0,7 составляет до 2 суток, при 0,6 - 10 ч, а при 0,4-0,55 еще меньше.

Молекулярный вес различных растворов ГЭК представлен препаратами с MM от 170000 ( Волекам ) до 450000 (плазмастерил). Чем меньше MM и MS, тем меньше время циркуляции препарата в плазме. Данный аспект следует учитывать при выборе конкретного препарата ГЭКа для проведения целенаправленной инфузионной терапии.

Характерно, что осмолярность растворов ГЭКа незначительно превышает осмолярность плазмы крови и составляет в среднем 300 - 309 мосм/л, а значения КОД для 10% и 6% растворов крахмала равны соответственно 68 мм.рт.ст. и 36 мм.рт.ст., что в целом делает растворы ГЭКа более предпочтительными для возмещения дефицита ОЦК. Одной из причин длительной задержки ГЭКа в сосудистом русле считается его способность образовывать комплекс с амилазой, вследствие чего получается соединение с большей относительной MM. Отмечено, что на фоне инфузии гидроксиэтилкрахмала из картофеля, по сравнению с гидроксиэтилкрахмалом из кукурузы, активность альфа-амилазы различна и составляет соответственно  $168 \pm 75$  Ед/л и  $180 \pm 51$  Ед/л [1].

Дальнейшее повышение эффективности гемодинамического действия растворов крахмала связывают с разработкой комплексного препарата на основе ГЭКа и гипертонического раствора (7,5%) хлорида натрия.

## **ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ**

1,5% р-р ПЭГ (Полиоксидин) и 1,5% р-р ПЭГ с электролитами и фумаратом натрия (Полиоксифумарин).

Является синтетическими гемодинамическими кровезаменителями с молекулярной массой 20000Д. Они лишены недостатков присущих р-ам желатины и декстранов, в 3,5 раза сильнее последних удерживая в сосудистом русле воду, не вызывает в организме нежелательных реакций, кроме случаев оговоренных противопоказаниями: черепная травма, сопровождающаяся повышенным внутричерепным давлением; гиперволемиа. Не требует проведения проб на совместимость, что позволяет быстро начать восполнение кровопотери. С другой стороны, как гемодиллютанты, препараты улучшает реологические свойства крови, обеспечивая тем самым лучшую доставку кислорода к тканям, т.е. можно сказать, что они являются протектором в отношении микроциркуляторного звена. Включение в рецептуру препарата фумарата натрия обеспечивает мощный антиоксидантный эффект в сочетании со свойствами гемодинамического кровезаменителя.

## **КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ С ФУНКЦИЕЙ ПЕРЕНОСА КИСЛОРОДА**

Существуют два основных направления создания искусственных газоносителей - кровезаменителей для применения в экспериментальной биологии и медицине. **Первое** - на основе использования природных кислородопереносящих белков - в основном модифицированного гемоглобина из эритроцитов крови - прошло длительный путь развития и только к настоящему времени достигло клинических испытаний. В первую очередь такие препараты должны обеспечивать газотранспорт на уровне свежезаготовленной донорской крови в острый период после кровопотери на срок не менее 10-20 часов, не оказывать повреждающего действия на организм, обладать достаточно длительным сроком хранения (2-3 года). К настоящему времени к этим требованиям приближаются следующие препараты на основе модифицированного гемоглобина: полигемоглобин, разработанный "Нортфилд Лэборэториз" (США), где уже приступили к созданию крупномасштабного производства; модифицированный гемоглобин, разработанный "Бэкстэр" (США), и уже разрешенный FDA для клинических испытаний; модифицированный гемоглобин "Гемоксан", разработанный в НИИ переливания крови ГНЦ РАМН, прошедший фазу экспериментального изучения и биологических испытаний, а также препарат "Геленпол", разработанный в ИВС РАН совместно с РосНИИГиТ. **Второе** направление, основой которого являются синтетические (перфторорганические соединения). Для их приготовления не требуется забора донорской крови с последующим выделением гемоглобина. В "искусственной крови", полученной с помощью перфторорганических эмульсий, нет природных компонентов, а в качестве сырья используются соединения, получаемые химическим путем.

Эмульсия на основе перфторуглеродов, также как и модифицированный гемоглобин, в полной мере не обеспечивают все функции натуральной крови. Перфторуглеродные эмульсии более правильно рассматривать как плазмозаменители с газотранспортной функцией в качестве временной замены натуральной крови для частичного поддержания транспорта газа, объема циркулирующей крови, онкотического и осмотического давления, рН и некоторых других физиологических параметров при кровопотерях, хирургических вмешательствах и органных перфузиях. В этих случаях нет необходимости определять групповую совместимость и инфицированность, что способствует применению перфторуглеродных эмульсий без задержки в любых экстремальных условиях. При этом возможна существенная экономия донорской крови в хирургии, особенно при операциях с искусственным кровообращением.

Роль перфторуглеродных эмульсий в доставке кислорода незначительна по сравнению с эритроцитами. Однако, во время ишемии часть капилляров становится труднопроходимыми для эритроцитов. Поэтому в условиях значительного снижения количества эритроцитов (при больших

кровопотерях) роль эмульсии ПФОС в транспорте физически растворенного кислорода возрастает. В присутствии частиц эмульсии перфторуглеродов происходит усиление экстракции кислорода из крови. Увеличение массопереноса кислорода за счет ускоренной диффузии связано с более высокой константой диффузии Крога для кислорода в ПФОС по сравнению с водной средой. Кроме того, ПФОС, накапливаясь в эндотелии сосудов, могут ускорять транспорт кислорода через этот диффузионный барьер, сопротивление которого в 500 раз больше, чем у плазмы.

Благодаря субмикронному размеру частиц (0,03-0,08 мкм) эмульсии ПФОС способны глубоко проникать в ишемизированную ткань, обеспечивая хорошую оксигенацию любых участков ткани, поскольку частицы эмульсии легко проникают туда, куда не может проникнуть эритроцит, размеры которого в 50-70 раз больше. Все это увеличивает полезную площадь капиллярного массообмена и обеспечивает снабжение кислородом участков ткани с обедненной сосудистой сетью и плохим кровообращением.

К эмульсиям следующего класса относятся и вновь сконструированные российские многокомпонентные (3-х, 4-х компонентные в отношении ПФОС) эмульсии ("Фторан-МК", "Фторан-РК") и низкоконцентрированные эмульсии ("Фторан-5", "Фторан-2,5"). Разработанные эмульсии являются кровозамещающими и рентгеноконтрастными препаратами, а также перфузионными и консервационными средами, кроме этого их можно использовать в УЗИ и компьютерной томографии в качестве диагностических сред.

В заключении необходимо еще раз подчеркнуть, что препараты, созданные как на основе перфторуглеродных эмульсий, так и модифицированного гемоглобина представляют собой всего лишь "неполный кровезаменитель" с некоторыми газотранспортными свойствами, так как выполняют частично одну из многих функций крови - газотранспортную, что составляет только часть многочисленных и сложных механизмов транспорта, регуляции, свертывания и защиты, которые осуществляются натуральной кровью.

## **ТЕРАПИЯ КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ**

### **Эритроциты**

В экстремальной ситуации может возникнуть необходимость использования эритроцитов 0 (I) группы, если группа крови неизвестна (однако, этот принцип не приемлем в педиатрии). В неплановой ситуации, женщинам детородного возраста, чья группа крови неизвестна, следует использовать 0(I)Rh(D) отрицательные эритроциты, чтобы избежать сенсбилизации и риска гемолитической болезни новорожденного при следующей беременности. Приемлемо дать ORH (D) положительные клетки мужчинам, или женщинам в менопаузе, при неизвестной группе крови, но при первой возможности определить групповую принадлежность и далее использовать групповые эритроциты.

Основные проблемы при переливании эритроцитарной массы заключаются в потере ее лечебных свойств с увеличением срока хранения, а также развитии метаболического ацидоза в крови вследствие анаэробного обмена веществ, повышение сродства гемоглобина к кислороду, т.е. переливание эритроцитарной массы сроком хранения более 3<sup>x</sup> суток заведомо чревато неразрешенной гипоксией (при ОМК).

### **Тромбоциты**

Рандомизированные клинические исследования показали, что тромбоцитам нельзя позволить падать ниже критической нормы  $50 \times 10^9$ . Более высокая норма  $100 \times 10^9$ /литр рекомендована для пациентов с политравмой, повреждением нервной системы, и др. критическими состояниями. Эмпирическое переливание тромбоцитов может требоваться, когда функция тромбоцита патологически изменена, как пример после экстрапульмонального кровообращения.

Подсчет тромбоцитов  $50 \times 10^9$ /литр - должен ожидаться, когда приблизительно два объема крови были заменены плазменно – обедненными красными клетками, но индивидуальная чувствительность переменна.

### **Свежезамороженная плазма и криопреципитат**

В настоящее время, роль крови для коррекции коагуляционных расстройств является незначительной. При этих обстоятельствах, недостаток факторов коагуляции - главная причина коагулопатии.

Среди факторов свертывания фибриноген страдает одним из первых. Сначала падает его критическая норма (на 1 литр потерянной крови -1 г фибриногена). Потеря крови в 150 %, сопровождается уменьшениями в других нестойких факторах коагуляции, а после потери 2 ОЦК на 25 % сокращается количество плазменных прокоагулянтов. Увеличение активизированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени в 1,5 раза коррелирует с увеличенным риском клинической коагулопатии и требует коррекции.

Лабораторные испытания гемостаза должны быть проводиться часто, а лаборатория должна располагаться непосредственно в операционном блоке.

Хотя возмещение потери крови не рекомендуется восполнять донорской плазмой, следует учесть, что трансфузия СЗП является обязательным компонентом терапии после потери 20% ОЦК или 1 доза СЗП на каждые 5 доз эритроцитов. При этом общая доза должна быть достаточно большая, чтобы компенсировать дефицит факторов коагуляции.

СЗП, в достаточном количестве, купирует гипофибриногемию и большинство факторов свертывания, однако, для этого требуется большое ее количество. Если нормы фибриногена остаются критически низкими (1 г/л и ниже) следует использоваться криопреципитат.

Руководящие принципы антикоагулянтной терапии Британского Комитета для Стандартов в Гематологии рекомендуют концентрат комплекса протромбина как альтернативу СЗП, в этом случае отбор фракций предотвращает передозировку СЗП. К сожалению мы, пока, лишены возможности использования фракционной терапии, хотя уже сейчас ясно, что переход к ней неизбежен.

## **Заключение**

Стремительное развитие медицинской науки приводит к образованию новых, узких специальностей, таких, например, как клиническая трансфузиология. Сама проблема переливания крови намного серьезней чем принято считать. Очевидно, что образовательный ценз в этой области должен соответствовать уровню подготовки специалистов по другим разделам медицины. Именно по этой причине в Кубанской мед. академии была реорганизована анестезиологическая кафедра в кафедру анестезиологии - реаниматологии и трансфузиологии факультета последипломной подготовки врачей.

Именно специалисты трансфузиологи должны, в первую очередь, заниматься составлением программ трансфузионной терапии, диагностикой и лечением посттрансфузионных осложнений и нарушений системы гемостаза, проведением операций экстракорпоральной гемокоррекции, осуществлять организационный и методический контроль гемотерапии в ЛПУ и т.д. Однако, на сегодняшний день заниматься этими вопросами вынуждены врачи разных специальностей: анестезиологи-реаниматологи, хирурги, акушеры-гинекологи, для которых и написано данное пособие.

## Основная литература

- Козинец Г.И. и др. Практическая трансфузиология. - М., 1997.  
Козинец Г.И. и др. Исследование системы крови в клинической практике. - М., 1998.  
Барышев Б.А. Кровезаменители. - СПб., 2001.  
Баркаган З.С. Тромбогеморрагические заболевания и синдромы, М., 1988  
Балуда В.П. с соавт. Физиология системы гемостаза, М., 1995  
D. Stainsby, C. MacLennan, P. J. Hamilton British Journal of Anaesthesia, 2000, Vol. 85, №. 3.- P.487-491

## Дополнительная литература

- Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. – Издательство РГМУ., 2000.  
Климанский В.А., Рудаев Я.А. Трансфузионная терапия при хирургических заболеваниях. М., «Медицина», 1980.  
Ройт А. Основы иммунологии (перев. англ.). М., Мир, 1991.  
Лычев В.Г. Внутрисосудистое свертывание крови. М., «Медицина», 1993.  
Аграненко В.А., Скачилова Н.Н. Гемотрансфузионные реакции и осложнения. М., «Медицина», 1991.  
Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. - СПб., 2000.  
Jarrar D., Chaudry I.H., Wang P. Int J Mol Med 1999 Dec;4(6):575-83  
Niippala S. Vox Sang 1998;74 Suppl 2:399-407  
Gerard JL, Bricard H. Ann Fr Anesth Reanim 1996;15(4):481-90  
Peitzman A.B., Billiar T.R., Harbrecht B.G., Kelly E., Udekwu A.O., Simmons R.L. Curr Probl Surg 1995 Nov; 32(11):925-1002

## Оглавление

	стр.
Предисловие	3
Введение	4
Лечебная стратегия	4
Лабораторные исследования	5
Принципы лечения кровопотери в зависимости от ее степени	6
Краткая характеристика сред для коррекции ОМК	8
Препараты на основе желатина	10
Декстраны	11
Крахмал	14
Производные полиэтиленгликоля	15
Кровезаменители с функцией переноса кислорода	16
Терапия компонентами крови	18
Эритроциты	
Тромбоциты	
Свежезамороженная плазма	
Заключение	19
Список литературы	20