

# ПРОБЛЕМА ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ В ХИРУРГИИ.

## Сообщение 5: ОСНОВНЫЕ СРЕДСТВА ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ. КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ

<sup>1</sup>Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ,<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

В научной статье представлены современные классификации и характеристики основных средств инфузионно-трансфузионной терапии с указанием положительных и отрицательных их свойств.

**Р**езкое снижение объема циркулирующей крови, определяющее развитие тяжелых нарушений гомеостаза, является ведущим патогенетическим фактором у раненых и пострадавших с внутренним и наружным кровотечением. Именно это и предопределяет первоочередное влияние своевременной и адекватной коррекции волевических нарушений на исходы лечения при острой кровопотере. В этой связи инфузионно-трансфузионной терапии принадлежит ведущая роль в устранении гиповолемии, гипотензии, нормализации реологических свойств крови, водно-электролитных нарушений и микроциркуляции, с восстановлением гипоперфузии тканей, гипопротениемии и анемии [1, 2, 4, 11].

На основании современной трансфузиологической концепции, первоочередной задачей которой является нормализация утраченного объема и только затем восстановление функций крови, тактикой инфузионно-трансфузионной терапии регламентируется первоочередное и широкое применение плазмозамещающих средств (кровезаменителей) [1, 8, 9].

Кровезаменители представляют собой фармакологические средства, которые предназначены для восполнения дефицита объема циркулирующей крови, а также для реконструкции одной или нескольких ее функций, в сочетании с оказанием самостоятельного лечебного эффекта. К сожалению, современная медицина не располагает идеальным кровезаменителем, и поэтому основным требованием инфузионно-трансфузионной терапии является сбалансированный по качественным и количественным характеристикам ее состав [7, 8, 10].

Существует различные принципы классификаций современных плазмозамещающих препаратов. Оптимальной, на наш взгляд, является классификация, основанная на особенностях функциональных свойств растворов, с выделением 7 основных классов кровезаменителей [5-8].

### 1. Кровезаменители гемодинамического действия:

- препараты среднемолекулярного декстрана: полиглюкин, полиглюсол, макродекс (Швеция, США), интрадекс (Англия), декстран (Польша, Чехия), плазмодекс (Вен-

грия). Основной компонент – кислотно-гидролизированный декстран со средней молекулярной массой ( $M_w$ )=60000-70000;

- препараты желатина: желатиноль, геможель, гелофузин (Германия, Россия), плазможель (Франция), желофундин (Швейцария). Основной компонент – частично расщепленный пищевой желатин с  $M_w$  =20000-50000;

- препараты на основе среднемолекулярного гидроксиэтилкрахмала (ГЭК): волекам, оксиамал (Россия), ХАЭС-стерил, инфукол, волювен, рефортан, стабизол (Германия). Основной компонент – оксиэтилированный крахмал с  $M_w$  =130000-400000;

- препараты на основе полиэтиленгликоля: полиоксифумарин (Россия).

### 2. Кровезаменители гемореологического действия:

- препараты низкомолекулярного декстрана: реополиглюкин, реоглюман, реомакродекс (Россия, Швеция, США), гемодекс (Болгария), декстран-40 (Польша), ломодекс (Англия). Основной компонент – кислотно-гидролизированный декстран с  $M_w$  =30000-40000;

- препараты на основе низкомолекулярного (ГЭК): онкохес (Германия). Основной компонент – оксиэтилированный крахмал с  $M_w$  =40000-60000.

### 3. Кровезаменители дезинтоксикационного действия:

- препараты на основе поливинилпирролидона: гемодез, неогемодез, глюконеодез, полидес, гемодез-Н, оптидес, перистон (Россия, Германия), неокомпенсан (Австрия). Основной компонент – низкомолекулярный поливиниловый спирт с  $M_w$  -1000.

### 4. Кровезамещающие растворы – регуляторы кислотно-щелочного и водно-солевого состояния:

- препараты растворов солей: изотонический раствор натрия хлорида, дисоль, трисоль, квинтасоль, хлосоль, раствор Рингера-Локка, ацесоль, лактасоль, мафусоль, санасол. Основу данной группы составляют средства, содержащие физиологически уравновешенный набор солей;

- препараты многоатомных спиртов: маннитол, сорбитол,

сормантол (Беларусь), сорбилакт и реосорбилакт (Украина);

#### 5. Кровезаменители с функцией переноса кислорода:

- *препараты гемоглобина*: геленкол (Россия). Основной компонент — модифицированный гемоглобин крови;
- *эмульсии фторуглеродных соединений*: перфторан, перфукол (Россия), оксигент (США).

#### 6. Кровезаменители с полифункциональным действием:

- *препараты среднемолекулярного декстрана*: неорондекс, рондферин (Беларусь). Основной компонент — радиационно-химически модифицированный декстран с  $M_w = 62500 \pm 7500$  (неорондекс) или  $60000 \pm 10000$ , комплексно связанный с биологически активными микроэлементами — железом, кобальтом и медью (рондферин); к этой группе могут быть отнесены: кровезамещающий раствор на основе кислотно-гидролизованного декстрана ( $M_w = 60000 \pm 10000$ ) и железа — полифер и композиционный декстраново-солевой раствор — полиглюсоаль;
- *препараты низкомолекулярного декстрана*: микродез. Основной компонент — радиационно-химически модифицированный декстран с  $M_w = 17500 \pm 2500$ .

#### 7. Препараты для парентерального питания (отдельно выделенная группа):

- *белковые гидролизаты*: гидролизин, амикин, аминокептид (Россия);
- *смеси аминокислот*: инфезол, аминокефизин, аминоклазаль (Германия);
- *жировые эмульсии*: интралипид (Швеция), эмульсан (Финляндия);
- *растворы глюкозы*: 5-40% растворы глюкозы.

Отдельно все кровезаменители делят на две большие группы: **кристаллоидные** (солевые) и **коллоидные** растворы. Кристаллоидные растворы бывают нескольких видов: *гипотонические* (5% раствор глюкозы), *изотонические* (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера) и *гипертонические* (2,5-7,5% раствор натрия хлорида). Коллоидные плазмозамещающие растворы разделяют на *естественные* (компоненты крози), к которым относятся свежемороженная плазма, альбумин и *синтетические* коллоиды (препараты желатина, декстраны и ГЭК).

Коллоидные и кристаллоидные растворы имеют положительные и отрицательные свойства, и поэтому необходимо их разумное сочетанное применение, оптимально подобранное для каждого конкретного случая.

Подробнее остановимся на отдельных характеристиках представленных групп препаратов [3, 8, 9, 20].

*Гипотонические, бессолевые растворы* (водный раствор глюкозы) в лечении острой кровопотери не используется [4, 7, 8].

В то время как *изотонические кристаллоидные растворы* позволяют быстро устранить несоответствие между объемом сосудистого русла и объемом циркулирующей крози, восстановить сердечный выброс, корректируют электролитный баланс, создают основу для управляемой гипертонической гемодилюции, что, в сочетании с низкой реактогенностью, отсутствием значимого влияния на функцию почек, иммунную систему и гемостаз, является основанием для их выбора в качестве одних из основных средств инфузионно-трансфузионной терапии при острой кровопотере. Главным недостатком кристаллоидов является их быстрое перераспределение из сосудистого русла

в межклеточное пространство: 75 – 80% введенного препарата через 1 час после инфузии оказывается в интерстиции, вызывая угрозу сдавления капилляров, снижения капиллярного кровотока и нарушения транспорта кислорода [4, 8, 13, 16, 19]. В связи со столь непродолжительным волеимическим эффектом для поддержания объема циркулирующей крози при изолированном применении солевых растворов требуется введение большого объема растворов, что приводит к их накоплению в тканях с высоким комплайнсом (кожа, соединительная ткань, легкие), снижению разности между онкотическим и гидростатическим давлением в капиллярах малого круга кровообращения с развитием отека легких. Появился даже специальный термин «легкое Дананга» по названию вьетнамского города, где находилась база войск США [14].

Использование *гипертонических растворов натрия хлорида* для лечения тяжелых стадий геморрагического шока было впервые предложено в 1944 г. Только спустя 35 лет были опубликованы новые экспериментальные данные, которые послужили толчком к дальнейшим исследованиям и к возникновению понятия «малообъемного оживления» (small-volume resuscitation) как одного из методов экстренной терапии кровопотери. Наиболее важным механизмом действия гипертонического раствора является быстрое увеличение объема циркулирующей крози за счет изменения осмотического градиента между внутрисосудистым и внеклеточным пространствами. В качестве дополнительных положительных механизмов его действия называются: стимуляция ЦНС, различные нейрорефлекторные механизмы, повышение симпатической активности, высвобождение гормонов, улучшение текучести крози, восстановление самостоятельной активности артериол, оптимизация работы сердца за счет увеличения преднагрузки и уменьшения постнагрузки. По данным других авторов, применение гипертонических растворов влечет за собой риск развития негативного инотропного эффекта и анафилактикоидных реакций. Небольшая продолжительность гемодинамического ответа, получаемого резким повышением осмолярности плазмы, обусловлена быстрым уравниванием гипертонического раствора между внеклеточным и внутриклеточным секторами. Учитывая кратковременность действия (1-2 час) и малые объемы введения (не более 4 мл/кг массы тела), обосновано его применение преимущественно на догоспитальном этапе лечения острой кровопотери, тем самым способствуя как снижению смертности в ранние периоды экстремальных ситуаций, так и предупреждению поздних осложнений. Для того чтобы сохранить достигнутое увеличение внутрисосудистого объема, гипертонический раствор необходимо применять совместно с коллоидами (гипертонически-гиперонкотические растворы), обладающими высокой способностью связывать воду (4,2-24% декстран 60/70 или 6-20% гидроксипропилкрахмал 200000 и 450000, соответственно). Таким образом достигается одновременный эффект увеличения осмолярности плазмы и мобилизации внутриклеточной воды, а также увеличения онкотического давления плазмы и сохранения внутрисосудистого объема [9, 11, 13, 17].

Первым коллоидным препаратом, использованным в клинике для возмещения объема циркулирующей крози, был смешанный полисахарид, полученный из акации.

Это произошло во время первой мировой войны. После него в клиническую практику в 1915 г. для плазмозамещения был введен 2,5% *раствор желатина*. Желатин — это денатурированный гетерогенный белок, выделяемый из коллагена. Основная часть желатина выводится почками, небольшая доля расщепляется пептидазами или удаляется через кишечник. Внутривенное введение раствора желатина вызывает увеличение объема внутрисосудистой жидкости за счет повышения онкотического давления. Из этой группы наибольший интерес представляет препарат «Гелофузин» — 4% раствор желатина (модифицированный жидкий желатин) в растворе хлористого натрия, который не обладает недостатками, свойственными другим искусственным коллоидам на основе желатина: ограничением дозы введения, накоплением в интерстициальном пространстве, недостаточной капиллярной перфузией, формированием тканевых отеков и воспалительных изменений эндотелия с последующим увеличением его проницаемости, нарушением коагуляции, выбросом гистамина и риском возникновения болезни Крейтцфельда — Якоба. Использование «Гелофузина» оказывает длительный гемодинамический эффект, приводя к увеличению диуреза без нарушения функции почек даже при повторном введении. Подобно кристаллоидам, он не оказывает влияния на систему гемостаза и в настоящее время рассматривается и как средство, улучшающее состояние микроциркуляции на тканевом уровне [2, 8, 9].

*Декстран* — водорастворимый высокомолекулярный полисахарид. Плазмозамещающие средства на основе декстрана делят на две основные группы: низкомолекулярные декстраны и средномолекулярные декстраны. Имея высокое онкотическое давление, декстраны значительно увеличивают объем внутрисосудистой жидкости. Средномолекулярные декстраны вызывают объемный эффект до 130% продолжительностью 4 — 6 часов. Низкомолекулярные декстраны вызывают объемный эффект до 175% продолжительностью 3 — 4 часа. Кроме того, уменьшая вязкость крови и тормозя агрегацию эритроцитов, декстраны улучшают нарушенное кровообращение на уровне микроциркуляторного русла. Вместе с тем практическое использование показало, что препараты на основе декстрана занимают первое место среди синтетических коллоидов по отрицательному воздействию на систему свертывания крови. Они блокируют адгезивные свойства тромбоцитов и снижают их функциональную активность, уменьшают активность факторов II, V и VIII, а их способность обзолакивать поверхность эритроцитов может послужить препятствием при определении группы крови. Часто наблюдаемые анафилактические реакции возникают вследствие того, что в организме практически всех людей есть антитела к бактериальным полисахаридам. Эти антитела взаимодействуют с введенными декстранами и активируют нейтрофилы и систему комплемента, что, в свою очередь, приводит к выбросу вазоактивных медиаторов и цитокинов, вызывающих генерализованное повреждение эндотелия и спазм сосудов. Следствием этого являются артериальная гипотония, тканевая ишемия, интерстициальная гипергидратация и реперфузионные повреждения, приводящие к развитию мультисистемной дисфункции. Повреждение эпителия почечных канальцев («декстрановая почка») также является характерным осложнением применения декстранов [3, 8,

9, 16, 18, 22].

Учитывая множество отрицательных эффектов препаратов на основе декстрана и желатина, за последнее десятилетие во многих странах мира лидирующие позиции занял класс коллоидных плазмозамещающих средств на основе ГЭК (природного полисахарида, получаемого из кукурузного или картофельного крахмала). Схема производства ГЭК включает частичный гидролиз нативного крахмала до заданных параметров молекулярной массы. Далее следует процесс гидроксиметилирования, который препятствует быстрому ферментативному расщеплению препарата. Одной из причин длительной задержки ГЭК в сосудистом русле считается его способность образовывать комплекс с амилазой, вследствие чего получается соединение с большей относительной молекулярной массой. В отличие от других коллоидных растворов, препараты ГЭК не блокируют синтез белка и не оказывают побочного действия на функции иммунной и лимфоидной систем. Основные положительные свойства ГЭК можно представить следующим образом:

- быстрое восполнение утраченного объема крови за счет внутрисосудистого пространственного распределения (отсутствие отеков при больших дозах введения);
- предотвращение развития синдрома повышенной проницаемости капилляров путем закрытия пор в их стенках;
- стойкий и длительный волеимический эффект;
- высокая стабильность изонкотического коллоидно-осмотического давления;
- реологический эффект по действию, сравнимый с введением пентоксифиллина;
- отсутствие влияния на систему свертывания крови;
- отсутствие эффекта прямого высвобождения гистамина;
- низкий процент инцидентии анафилактических реакций и тяжелых реакций несовместимости;
- отсутствие негативного влияния на функции органов;
- длительный срок хранения;
- отсутствие эффекта нарушения сократимости миокарда;
- снижение отека и повреждения тканей головного мозга [8, 12, 15, 21].

Применение ГЭК сопровождается некоторыми побочными эффектами. Частота анафилактических реакций составила порядка 0,0085% (или 1 случай на 1200 введений). Эти реакции обычно слабо или умеренно выражены. В редких случаях наблюдается увеличение активности сывороточной амилазы до 200 ед/л, без структурных повреждений поджелудочной железы. Кожный зуд, встречающийся в ряде случаев, происходит по причине перераспределения ГЭК в тканях, в результате чего препарат накапливается в мононуклеарах разных органов и в коже [7, 12, 21].

Таким образом, дальнейшие перспективы совершенствования плазмозамещающих средств связаны с разработками и инновационными технологиями, в первую очередь, препаратов ГЭК, позволяющих оказывать многофакторное позитивное воздействие на основные звенья патогенеза острой кровопотери.

## Литература

1. Афонин, И.И. Современные принципы инфузионно-транс-

фузионной терапии острой кровопотери / Н.И. Афонин // Вестник службы крови России.-2000.-№ 2. – С. 13 – 6.

2. Брюсов, П.Г Трансфузионная терапия при острой кровопотере / П.Г. Брюсов // Военно-медицинский журнал.-1997.-№ 2.-С.26-31.

3. Бутров, А.В. Инфузионная терапия в хирургии. Современные синтетические коллоидные плазмозамещающие растворы в интенсивной терапии острой кровопотери / А.В. Бутров, А.Ю. Борисов // Consilium medicum. – 2005. – Т.7, № 6. – С. 7-14.

4. Военная трансфузиология. Труды Военно-медицинской академии. Том 250. / Под ред. Е.Б. Жибурта.-СПб, 2000.-170 с.

5. Гаврилов, О.К. Классификация кровезаменителей / О.К. Гаврилов – М.: Медицина, 1982. – 155 с.

6. Гапановіч, У.Н. Кровезаменныя вадкасці / Беларуская энцыклапедыя. – Мінск: «Беларуская энцыклапедыя», 1999. – т.8. – С. 474.

7. Жибурт, Е.Б. Трансфузиология / Е.Б. Жибурт // Учебник – СПб.: Питер, 2002. – 736 с.

8. Клигуленко, Е.Н. Интенсивная терапия кровопотери / Е.Н. Клигуленко, О.В. Кравец. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.

9. Кузнецов, Н.А. Современные технологии в лечении острой кровопотери / Н.А. Кузнецов // Consilium medicum. – 2003. – Т.5, № 6. – С. 347-357.

10. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – С. 36-42.

11. Самохвалов, И.М. Кровотечение и кровопотеря. Инфузионно-трансфузионная терапия. Заготовка и переливание крови на войне / И.М. Самохвалов, Г.Н. Цыбуляк // Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. проф. Е.К. Гуманенко. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – Гл. 5. – С. 137-154.

12. Шевченко, Ю.Л. Плазмозаменители на основе гидроксиэтилированного крахмала в клинической практике / Ю.Л.

Шевченко, Жибурт Е.Б. // Руководство для врачей «Безопасное переливание крови».-СПб.: Питер, 2000. – С268 – 272.

13. Шестопалов, А.Е. Современные аспекты объемозамещающей терапии острой кровопотери у раненых / А.Е. Шестопалов, Р.Ф. Бакеев // Актуальные вопросы интенсивной терапии.-2001.-№8 – 9. – С. 6 – 12.

14. Ярочкин, В.С. Острая кровопотеря: патогенез и лечение / В.С. Ярочкин, В.П. Панов, П.И. Максимов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 363 с.

15. Baron, J.F. A new Hydroxyethyl Starch: HES 130/0.4, Voluven. / J.F. Baron // Transfusion alternatives in transfusion medicine. – 2000.-№2 (2). – P.13 – 21.

16. Boldt, J. Fluid management of patients undergoing abdominal surgery – more questions than answers / J. Boldt // European Journal of Anaesthesiology-2006.-№4. – P.25-29.

17. Grocott, M. P. Resuscitation fluids / M. P. Grocott, M. A. Hamilton // Vox. Sanguinis. – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 1-8.

18. Effects of whole blood, crystalloid, and colloid resuscitation of hemorrhagic shock on renal damage in rats: an ultrastructural study / A.Onen, M.K.Cigdem, E.Deveci et al. // J. Pediatr. Surg. – 2003. – Vol. 38, № 11. – P. 1642-1649.

19. Is the normalization of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? / I.Roberts, P.H.Evans, F.Bunn et al.// Lancet. – 2001. – Vol. 357, № 9253. – P. 385-387.

20. Tremblay, L.N., Rizoli S.B., Brennenman F.D. Advances in fluid resuscitation of hemorrhagic shock / L.N. Tremblay, S.B. Rizoli, F.D. Brennenman // Can. J. Surg. – 2001. – Vol. 44, № 3. – P. 172-179.

21. Sibbald, W.J. An alternative pathway for preclinical research in fluid management/ W.J. Sibbald // Crit. Care. – 2000. – Vol. 4, Suppl 2. – P. S8-S15.

22. Webb, A.R. Crystalloid or colloid for resuscitation. Are we any the wiser? / A.R. Webb // Crit. Care. – 1999. – Vol. 3, № 3. – P. R25-R28.