

Инфузионная терапия коллоидными плазмозамещающими растворами реаниматологических больных

Место и значение инфузионной терапии

Кровопотеря – скорее, правило, нежели исключение при тяжелых травмах, любых оперативных вмешательствах, в травматологии и ортопедии, при остром или хроническом заболевании. В патогенезе развития синдрома острой кровопотери принято выделять три основных фактора:

1) уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) – это критический фактор для поддержания стабильной гемодинамики и системы транспорта кислорода в организме;

2) изменение сосудистого тонуса;

3) снижение работоспособности сердца.

В ответ на острую кровопотерю в организме больного развивается комплекс ответных компенсаторно-защитных реакций универсального характера. Патогенетическая роль гиповолемии в развитии тяжелых нарушений гомеостаза предопределяет значение своевременной и адекватной коррекции волевических нарушений и ее влияние на исходы лечения больных отделений реанимации. Невозможно представить высокий уровень медицинской помощи тяжело больному пациенту без проведения инфузионной терапии.

Различные растворы для инфузий используются на всех этапах оказания медицинской помощи: от догоспитального до отделения интенсивной терапии и реанимации. Вместе с тем эффективность инфузионной терапии во многом зависит от фармакологических свойств препарата и патогенетически обоснованной программы.

Острая кровопотеря приводит к выбросу надпочечниками катехоламинов, вызывающих спазм периферических сосудов и уменьшение объема сосудистого русла, что частично компенсирует возникший дефицит ОЦК. Централизация кровообращения позволяет временно сохранить кровоток в жизненно важных органах и обеспечить поддержание жизни при критических состояниях. Однако впоследствии этот компенсаторный механизм может стать причиной развития тяжелых осложнений острой кровопотери. Спазм периферических сосудов вызывает серьезные расстройства кровообращения в микроциркуляторном русле. Это в свою очередь приводит к возникновению гипоксемии и гипоксии, накоплению недоокисленных продуктов метаболизма и развитию ацидоза, что и обуславливает наиболее тяжелые проявления геморрагического шока.

Острая кровопотеря остается главным показанием к проведению интенсивной терапии, направленной прежде всего на восстановление системной гемодинамики. Патогенетическая роль снижения ОЦК в развитии тяжелых нарушений гомеостаза предопределяет значение своевременной и адекватной коррекции волевических нарушений на исходы лечения больных с острой массивной кровопотерей. В этой связи инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) принадлежит ведущая роль в восстановлении и поддержании адекватного гемодинамического запаса ОЦК, нормализации реологических свойств крови и водно-электролитного баланса.

По современным представлениям, эффективная инфузионная терапия включает следующие этапы:

- I этап – восполнение ОЦК и интерстициальной дегидратации;
- II этап – коррекция дисгидрий, дезинтоксикация, коррекция водно-электролитных нарушений;
- III этап – энергетически-пластическое обеспечение.

Задача первого уровня решается на догоспитальном этапе или в начальном периоде ИТТ в стационаре. Она состоит в предельно быстром восстановлении ОЦК и дальнейшем поддержании его на уровне, предупреждающем остановку «пустого» сердца (устранение критической гиповолемии). Чем значительнее кровопотеря и глубина шока, тем острее потребность в большой объемной инфузии.

Поддержание циркуляторного гомеостаза во время операции – одна из важнейших задач анестезиологии. Довольно эффективным методом ОЦК при острой кровопотере может быть изотоническая гипертоническая гемодилюция синтетическими плазмозаместителями [1].

Появление в клинической трансфузиологии плазмозаместителей на основе гидроксипропилкрахмала (ГЭК) сделало возможным повысить эффективность ИТТ, так как эти препараты при внутривенном введении не вызывают выброса гистамина [2], мало влияют на свертывающую и антисвертывающую систему крови, практически не вызывают аллергических реакций и не нарушают иммунные реакции [3].

Синтетические коллоидные плазмозамещающие препараты

Синтетические коллоидные плазмозамещающие препараты подразделяются на подвиды:

- производные желатина;
- декстраны – среднемoleкулярные с мол. массой 60–70 кДа, низкомолекулярные с мол. массой 40 кДа;
- производные ГЭК – высокомолекулярные с мол. массой 450 кДа; среднемолекулярные с мол. массой около 200 кДа; среднемолекулярные с мол. массой 130 кДа.

Желатин – это денатурированный белок, выделяемый из коллагена, основная часть которого выводится почками, небольшая доля расщепляется пептидазами или удаляется через кишечник. Внутривенное введение раствора желатина приводит к увеличению диуреза, но не вызывает нарушений функции почек даже при повторном введении. Плазмозамещающие средства на основе желатина оказывают относительно слабое влияние на систему гемостаза, имеют ограниченную продолжительность объемного действия, что обусловлено их молекулярной массой.

Декстран – водорастворимый высокомолекулярный полисахарид. Плазмозаместители на его основе подразделяются на низкомолекулярные декстраны с объемным эффектом до 175% продолжительностью 3–4 ч и среднемолекулярные декстраны с объемным эффектом до 130% продолжительностью 4–6 ч. Практическое использование показало, что

препараты на основе декстрана оказывают значительное отрицательное воздействие на систему гемостаза, так как, обладая «обволакивающим» действием, декстран блокирует адгезивные свойства тромбоцитов и снижает функциональную активность свертывающих факторов. При этом уменьшается активность факторов II, V и VIII. Ограниченный диурез и быстрое выделение почками фракции декстрана с мол. массой 40 кДа вызывает значительное повышение вязкости мочи, в результате чего происходит резкое снижение гломерулярной фильтрации вплоть до анурии («декстрановая почка»). 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 систему комплемента, которая в свою очередь приводит к выбросу vasoактивных медиаторов.

За последнее десятилетие во многих странах мира класс коллоидных плазмозамещающих средств на основе ГЭК занял лидирующее положение, отодвинув на второй план плазмозамещающие средства на основе декстрана и желатина. Плазмозамещающие средства на основе ГЭК интенсивно применяются в реанимации, на этапах лечения больных с геморрагическим, травматическим, септическим и ожоговым шоками, когда имеют место выраженный дефицит ОЦК, снижение сердечного выброса и нарушение транспорта кислорода.

Инфузионные растворы на основе ГЭК производятся путем частичного гидролиза амилопектина, входящего в состав кукурузного или картофельного крахмала, до заданных параметров молекулярной массы с последующим гидроксипропилированием. Основными параметрами, отражающими физико-химические свойства препаратов на основе ГЭК, являются молекулярная масса, молекулярное замещение, степень замещения. Величина молекулярного замещения является основным показателем, отражающим время циркуляции ГЭК в сосудистом русле. Период полувыведения препарата со степенью замещения 0,7 составляет около двух суток, при степени замещения 0,6–1,0 ч, а при степени замещения 0,4–0,55 – еще меньше. Молекулярная масса различных растворов ГЭК представлена, например, такими препаратами, как Рефортан 6% со средней молекулярной массой 200 кД, молекулярным замещением 0,5, осмолярностью 300 мОсм/л, коллоидно-осмотическим давлением (КОД) 28 мм рт. ст. и рН раствора 4,0–7,0; Стабизол 6% со средней молекулярной массой 450 кД, молекулярным замещением 0,7, осмолярностью 300 мОсм/л, КОД 18 мм рт. ст. и рН раствора 4,0–7,0. Чем меньше молекулярная масса и молекулярное замещение, тем меньше время циркуляции препарата в плазме. Данное обстоятельство следует учитывать при выборе конкретного препарата на основе ГЭК для проведения целенаправленной инфузионной терапии. 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. Характерно, что осмолярность растворов ГЭК составляет в среднем 300–309 мОсм/л, а значения КОД для 10 и 6% растворов крахмала равны 68 и 36 мм рт. ст. соответственно, что в целом делает эти растворы более предпочтительными для возмещения дефицита ОЦК.

В настоящее время достаточно большое внимание уделяется изучению влияния различных плазмозамещающих растворов на гемодинамику, компенсацию волевических нарушений, показатели системы гемостаза при проведении инфузионной коррекции острой гиповолемии при различных критических состояниях.

Клиническое исследование, проведенное с целью оценки эффективности коллоидных плазмозамещающих растворов на основе декстрана и ГЭК в коррекции синдрома острой гиповолемии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, сопровождающейся травматическим шоком, продемонстрировало высокую эффективность применения плазмозаместителей на основе ГЭК в сравнении с декстраном полиглобулином.

Хотя стабилизация гемодинамических, волевических и гемоконцентрационных показателей у всех пострадавших начиная с первых суток оказания хирургической помощи и интенсивной терапии была однонаправленной и не носила критического характера, «цена» достижения их адекватного уровня в исследуемых группах была различной. При использовании полиглобулина объем и сроки инфузий СЗП, гемотрансфузий были в 1,5–2 раза больше, чем при применении коллоидных растворов 6 и 10% Рефортана, что значительно повышает риск осложнений ИТТ и увеличивает материальные затраты. Это обусловлено выявленными при исследовании позитивными свойствами ГЭК улучшать перфузию тканей, увеличивать доставку и потребление кислорода тканями, обеспечивать стойкий волевический эффект (волевический эффект Стабизола 6% и Рефортана 6% составляет 100%, Рефортана 10% – 140%; продолжительность объемного действия соответственно 3–4 и 5–6 ч; КОД – 28 мм рт. ст.; суточная доза Стабизола 6% составляет 20 мл/кг, Рефортана 6% – 33 мл/кг, Рефортана 10% – 20 мл/кг). Все это не только повышает безопасность инфузионной терапии, включающей растворы ГЭК, но и расширяет возможности реализации больших объемов с высокой скоростью введения, особенно показанной при неотложных состояниях и в экстремальных условиях [4].

Эффективность коллоидных плазмозамещающих растворов на основе декстрана и ГЭК в коррекции синдрома острой гиповолемии подтверждена у 127 тяжело пострадавших (возраст от 22 до 57 лет). Частота 1-, 2-й и 3-й степени тяжести шока составила 10, 30 и 50% соответственно. Тяжесть состояния пострадавших по АРАСНЕ II – 19–21 балл.

Величина общей кровопотери, включая травму и оперативное вмешательство, у всех обследованных пострадавших составила в среднем 38,5±1,9% ОЦК

Таблиця 1. Изменения ОЦК и ее компонентов

Показатели	Группы	До операции	После операции	Послеоперационный период, сут			
				1-е	3-и	5-е	7-е
ОЦК, мл/кг	1	62,9±2,5	64,4±0,92 p<0,05	65,5±2,1 p<0,05	63,9±3,68 p>0,05	63,11±3,5 p<0,05	63,84±2,32 p<0,05
	2	63,12±2,92	66,4±2,12 p>0,05	67,04±1,96 p>0,05	65,24±1,5 p<0,05	66,99±1,8 p<0,05	66,9±1,7 p<0,05
ГО, мл/кг	1	20,1±1,65	21,9±3,8 p<0,05	22,1±2,28 p<0,05	21,07±4,0 p>0,05	22,03±2,26 p<0,05	23,39±2,26 p<0,05
	2	21,78±,74	24,3±2,58 p>0,05	25,7±2,64 p>0,05	24,56±1,84 p<0,05	25,13±2,34 p<0,05	24,9±1,84 p>0,05
ОП, мл/кг	1	41,8±1,2	42,6±0,9 p>0,05	42,3±0,24 p>0,05	42,4±1,6 p>0,05	42,9±0,2 p>0,05	42,9±0,2 p<0,05
	2	40,9±1,4	41,6±0,8 p>0,05	41,9±0,6 p>0,05	43,2±0,26 p<0,05	43,9±0,5 p<0,05	43,8±1,0 p<0,05

(29,2±3,7 мл/кг). Объем ИТТ превышал объем кровопотери в 2-2,5 раза. Методы исследования включали оценку гемодинамического профиля, ОЦК, гемоконцентрационных показателей, кислородно-транспортной функции крови, показателей гемостаза.

В зависимости от состава программы ИТТ пострадавшие были рандомизированы на две группы. Контрольную группу составили 63 больных. Программа ИТТ, с учетом операционного периода, в первые сутки включала полиглюкин 971,4±80,7 мл (23,9% от общего объема), растворы кристаллоидов 2060,5±55,4 мл (53,2%), эритроцитарную массу 833,4±67,3 мл (22,9%). В последующие двое-трое суток послеоперационного периода объем инфузий полиглюкина в среднем составил 784,3±53,9 мл/сут, эритроцитарной массы — 875,5±49,3 мл/сут (3-4 дозы). Соотношение эритроцитарной массы, коллоидов и кристаллоидов — 1:1:2.

Во 2-й группе (основная — 65 больных) ИТТ проводили в первые сутки (включая интраоперационную инфузию) с применением 10% раствора ГЭК (Рефортан ГЭК 10%) 1245,5±52,5 мл (32,4% от общего объема ИТТ), растворов кристаллоидов 1755,8±80,8 мл (46,3%), эритроцитарной массы 505,1±48,3 мл (13,9%). В последующие на вторые-третьи сутки объем инфузий 6% ГЭК (Рефортан ГЭК 6%) составил 987,8±65,8 мл/сут, эритроцитарной массы — 369,7±84,3 мл/сут (1-2 дозы). Соотношение эритроцитарной массы, коллоидов и кристаллоидов — 1:2:3.

В обеих группах с пятых по седьмые сутки использование синтетических коллоидов осуществлялось по показаниям. Как правило, со вторых-третьих суток в программу инфузионной терапии включали растворы для парентерального питания. Как показал анализ показателей гемодинамики, во всех исследуемых группах артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) изменялись в первые часы после травмы. Так, АД снижалось до 80-90/50-60 мм рт. ст., а ЧСС возрастала до 120-130 уд/мин. После окончания операции и на всех этапах исследования эти показатели быстрее восстанавливались во второй группе по сравнению с первой. Начиная с первых суток послеоперационного периода в 2-й группе показатели гемодинамики стабилизировались в пределах 115-120/70-80 мм рт. ст., пульс 84-86 уд/мин. В то же время у пострадавших 1-й группы нормализация показателей гемодинамики происходила медленнее. Так, АД оставалось в пределах 100-110/60-65 мм рт. ст., ЧСС 100-110 уд/мин до трех суток и только к 5-7-м суткам достигало уровня 117-120/70-75 мм рт. ст. при урежении ЧСС до 84-86 уд.

Известно, что величина кровопотери, в равной мере дефицит ОЦК и нарушения гемодинамики не имеют между собой четкой корреляционной зависимости в силу компенсаторных возможностей

организма. АД начинает снижаться при потерях более 20-25% ОЦК. Следовательно, стабилизация гемодинамических показателей в более короткие сроки у пострадавших 2-й группы по сравнению с представителями 1-й группы дает возможность оценить степень компенсации кровообращения в тяжелом пострадавшем при имеющемся волемическом состоянии, а значит, в определенной степени судить об адекватности, эффективности и преимуществах инфузионной терапии ГЭК.

Результаты исследований ОЦК и ее компонентов показали, что в первые часы после травмы у всех обследованных пострадавших дефицит ОЦК составил 19-21% как за счет ГО (42-43%), так и ОП (5-7%). При этом показатели гемоглобина были в пределах 80-90 г/л, гематокрита — 29-30%, количество эритроцитов на уровне 3,02-3,15×10¹²/л (табл. 1, 2).

В первые сутки после операции на фоне проводимой ИТТ в 2-й группе отмечено повышение ОЦК до 64-67 мл/кг, ГО — до 23-26 мл/кг, гемоглобина — до 110-120 г/л, гематокрит увеличился до 34-37%, а количество эритроцитов — до 3,11-3,42×10¹²/л. В последующем было выявлено постепенное увеличение волемических и концентрационных показателей к седьмым суткам: ОЦК — до 67-68 мл/кг, ГО — 25-26 мл/кг, гемоглобина — 115-121 г/л, гематокрита — 35-37%, количества эритроцитов — 3,54-3,67×10¹²/л (p<0,05).

В 1-й группе в первые сутки после операции также отмечено повышение ОЦК до 64-66 мл/кг, ГО 24-25 мл/кг, гемоглобина — 106-116 г/л, гематокрит увеличился до 33,5-34,8%, а количество эритроцитов — до 3,49-3,56×10¹²/л.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что в послеоперационном периоде на фоне избранной тактики возмещения кровопотери изменения ОЦК и ГО носили однонаправленный характер. Однако в поэтапном уменьшении их дефицита между группами имеются определенные различия. Если к седьмым суткам во 2-й группе дефицит ОЦК не превышал 10%, а ГО — 17%, то в 1-й группе эти показатели были равны соответственно 14% (ОЦК) и 20% (ГО). Отмеченные особенности во 2-й группе со стороны ОЦК и ГО прослеживаются и при сравнении показателей гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов. Можно предположить, что ИТТ в 1-й группе была неадекватна как по объему, так и по составу. Однако, анализируя проведенную ИТТ, видно, что в обеих группах объем кровопотери восполнен с превышением в 2-2,5 раза. Кроме того, в течение 7 сут после операции объем инфузий эритроцитарной массы, белковых препаратов, плазмы в 1-й группе превышал таковые во 2-й группе в 1,5-2 раза. Вместе с тем волемические и гемоконцентрационные показатели у пострадавших 1-й группы

Таблиця 2. Динамика концентрационных показателей крови

Показатели	Группы	До операции	После операции	Послеоперационный период, сут			
				1-е	3-и	5-е	7-е
Гемоглобин, г/л	1	90,0±8,5	98,2±9,8 p<0,05	106,0±8,0 p>0,05	101,0±8,8 p>0,05	112,0±7,3 p>0,05	110,0±6,4 p>0,05
	2	89,0±13,6	102,8±7,4 p<0,05	116,9±9,0 p<0,05	115,0±6,4 p<0,05	115,0±9,0 p<0,05	114,9±7,0 p>0,05
Гематокрит, %	1	28,5±2,82	34,8±2,6 p<0,05	33,9±1,7 p>0,05	31,95±2,3 p>0,05	35,7±2,34 p<0,05	35,7±1,64 p<0,05
	2	29,6±2,92	34,6±2,78 p<0,05	35,4±2,14 p<0,05	36,9±1,4 p<0,05	35,8±1,92 p<0,05	36,1±1,48 p<0,05
Количество эритроцитов, 10 ¹² /л	1	3,02±0,38	3,29±0,22 p>0,05	2,99±0,18 p>0,05	3,15±0,24 p>0,05	3,21±0,22 p<0,05	3,34±0,24 p<0,05
	2	3,15±0,42	3,67±0,36 p>0,05	3,42±0,31 p>0,05	3,37±0,36 p>0,05	3,54±0,26 p>0,05	3,53±0,2 p>0,05

Таблиця 3. Влияние инфузии Стабизола в объеме 16-20% от фактического ОЦК на свертывающую систему крови при абдоминальных операциях (X ± m)

Показатели	Норма	Исходный уровень	Этапы операции		
			после вводного наркоза	после инфузии Стабизола	через 24 ч после операции
Фибриноген, мкмоль/л	5,9-11,7	8,84±0,5	7,21±0,9	6,65±1,1	10,5±0,8
Протромбиновый индекс, %	80-110	83,3±2,4	74,1±9,6	70,9±4,6	80,9±1,5
Протромбиновое время, с	15-17	24,2±5,4	22,6±7,5	18,3±4,6	26,9±9,1
Активированное время рекальцификации, с	55-70	79,8±5,4	84,7±8,6	81,3±6,3	84,8±6,8
Фибринолиз, мин	120-240	213±10,7	188±32	181±28	215±12
Свободный гепарин, сек	8-12	16,3±1,9	14,3±3,3	12,8±2,6	7,33±0,7

Таблиця 4. Влияние инфузии Рефортана в объеме 16-22% от фактического ОЦК на коагулограмму при торакальных операциях (X ± m)

Показатели	Норма	Исходный уровень	Этапы операции		
			после введения в анестезию	после инфузии Рефортана	через 24 ч после операции
Фибриноген, мкмоль/л	5,9-11,7	10,5±1,0	8,6±0,9	8,2±0,7	10,3±0,7
Протромбиновый индекс, %	80-110	88,5±3,0	84,3±2,8	86±32	74,5±3,9
Протромбиновое время, с	15-17	18,5±1,1	18,3±2,5	15,5±1,0	23,2±4,3
Активированное время рекальцификации, с	55-70	75,3±5,1	71,5±4,6	73,3±5,5	73,8±4,6
Фибринолиз, мин	120-240	226,6±8,1	211±10,6	206±14,1	223±8,5

оставались ниже, чем во 2-й группе даже на седьмые сутки. Восполнение операционной кровопотери Стабизолом при брюшнополостных операциях в объеме 16-20% к ОЦК вызывает достоверное (p<0,05) снижение уровня фибриногена на 24,7%, снижение протромбинового индекса на 14,9% (p<0,05), увеличение активированного времени рекальцификации и снижение фибринолитической активности на 15%, а также нормализацию свободного гепарина (достоверное (p<0,05) снижение на 21,5% по сравнению с исходными данными) (табл. 3). Таким образом, инфузия Стабизола существенно не влияет на свертывающую систему крови, скорее даже нивелирует отдельные ее показатели, возвращая к стресс-норме.

Влияние Рефортана на свертывающую систему крови во время операции и через 24 ч после ее окончания представлено в таблице 4.

Заключение

Проведенное рандомизированное исследование по оценке эффективности коррекции синдрома острой гиповолемии у реаниматологических больных синтетическими коллоидными растворами продемонстрировало высокую эффективность применения плазмозаместителей на основе ГЭК в сравнении с принятым на табельном оснащении препаратом. При его использовании объем и сроки инфузий свежемороженой плазмы, гемотрансфузий были в 1,5-2 раза больше, чем при применении коллоидных растворов, что значительно повышает риск осложнений ИТТ и увеличивает материальные затраты. Это обусловлено выявленными при исследовании позитивными свойствами ГЭК

улучшать перфузию тканей, увеличивать доставку и потребление кислорода тканями, обеспечивать стойкий волемический эффект.

Разработка и производство новых инфузионных растворов на основе ГЭК дали новые возможности оптимизировать инфузионную терапию у больных в критических состояниях и создали выгодную альтернативу компонентам крови. Коллоидные плазмозамещающие препараты на основе ГЭК в изотоническом растворе хлорида натрия Рефортан и Стабизол обладают выраженным гемодинамическим эффектом, поддерживают среднединамическое АД, сохраняя при этом нормодинамический тип кровообращения. Инфузия этих препаратов в объеме 15-20 мл/кг массы тела существенно не влияет на показатели свертывающей и антисвертывающей системы крови. Все это не только повышает безопасность инфузионной терапии, включающей растворы ГЭК, но и расширяет возможности реализации больших объемов с высокой скоростью введения, особенно показанной при неотложных состояниях и в экстремальных условиях.

Литература

- Брюсов П.Г., Данильченко В.В., Калеко С.П. Актуальные вопросы трансфузиологического обеспечения пострадавших в экстремальных условиях // Трансфузиология. Спец. выпуск журн. «Мед. технологии». — 1995. — № 5. — С. 8-10.
- Askali F., Fix F.U., Hoos J., Forster H., Dudziak R. Histaminfreisetzung nach i.v. Applikation von Hydroxyethylstärke unter Verwendung empfindlichen und spezifischen Nachweises bei Probanden und Patienten // DerAnaesthetist. — 1987. — Bd. 36. — S. 243.
- Maurer P.M., Berardinelli B. Immunologic studies with hydroxyethylstarch (HES). A proposed plasma expander // Transfusion. — 1986. — V. 8. — P. 265.
- Шестопалов А.Е., Паско В.Г. Объемзамещающая терапия острой кровопотери у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Трудный пациент. — 2005. — № 4. — С. 7-11.