

УДК 616-005.1-036.11-085.38

*Е.Б. Жибурт, Г.Р. Иваницкий, С.Ю. Пушкин,  
И.А. Масленников, О.Г. Бондарь*

## **СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ**

Центр крови Минздрава России (г. Москва),  
Институт теоретической и экспериментальной  
биофизики РАН (г. Пушкино),  
НПФ «Перфторан» (г. Пушкино)

*Ключевые слова: кровопотеря, трансфузионные среды,  
перфторан.*

Острая массивная кровопотеря приводит к развитию гиповолемического шока, в основе которого лежит неадекватная капиллярная перфузия со сниженной оксигенацией и нарушением метаболизма тканей и органов [22]. Вследствие массивной кровопотери в организме развиваются патологические явления, важнейшими из которых являются уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), т.е. гиповолемия, падение артериального давления с последующим развитием стойкой гипотонии, гипоксии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), появления признаков полиорганной недостаточности и метаболического ацидоза [4].

Конкретной причиной шока при потере цельной крови может быть желудочно-кишечное кровотечение, внутригрудное, внутрибрюшное или маточное кровотечение, кровотечение в забрюшинное пространство, разрыв аневризмы аорты, травма. Тяжесть кровопотери определяется ее видом, быстротой развития, объемом потерянной крови, степенью гиповолемии и возможным развитием шока, что наиболее полно отражено в широко применяемой классификации П.Г. Брюсова [22]. Физиологическими реакциями организма на кровопотерю являются централизация кровообращения, компенсаторная аутогемодилюция, активация гемопоэза, увеличение минутного объема крови, гиперкоагуляция.

Централизацией кровообращения называется поступление некоторого количества крови в циркуляцию за счет спазмирования вен и опорожнения кровяных депо (селезенки, кожи, мышечных капилляров и др.). Увеличиваются частота дыхания и сердечный выброс, улучшается отдача кислорода в тканях и его утилизация.

Изменения в микроциркуляторном русле обеспечивают и компенсаторную аутогемодилюцию — поступление жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло (до 1 л) с разведением крови, уменьшающим гиповолемию и улучшающим микроциркуляцию и реологические свойства крови [12]. Через несколько часов от начала кровотечения развивается еще одна компенсаторная реакция для устране-

ния дефицита клеток крови, прежде всего эритроцитов — активация гемопоэза. Однако реально восстановление объема циркулирующих эритроцитов при значительной кровопотере (более 20% ОЦК) проявляется через 4-5 дней после нее и может длиться несколько недель [8]. Увеличение минутного объема крови способствует тому, что при исходно нормальных показателях гемоглобина кровопотеря до 20% ОЦК, несмотря на снижение кислородной емкости крови, не приводит к уменьшению доставки в ткани кислорода [9]. При снижении уровня гемоглобина кислородный поток остается без изменений при повышении минутного объема крови в 1,5-2 раза и более [6].

Закономерной защитной реакцией при кровопотере является повышение гемостатического потенциала крови — гиперкоагуляция, способствующая гемостазу в поврежденных сосудах. Однако при массивной кровопотере, превышающей 30% ОЦК, эта полезная реакция может трансформироваться в тяжелую патологию — ДВС-синдром, когда равновесие между механизмами тромбообразования и фибринолиза нарушается, так как потребление существенно превышает продукцию [3]. Этому способствуют тканевая гипоксия, ацидоз, нарушения микроциркуляции, агрегация форменных элементов крови, сладж-синдром, эндотоксикоз, значительная травма тканей, переливание крови и эритроцитосодержащих сред длительных сроков хранения и т.д. [10].

При массивной кровопотере чрезмерные и длительные первично компенсаторные реакции могут вызывать патологические сдвиги в организме больного, иногда взаимно усиливающие друг друга. Итогом всех вышеописанных патологических изменений в системах кровообращения, транспорта кислорода, гемостаза и обменных процессов может быть прогрессирующая полиорганная недостаточность с неблагоприятным исходом для больного [10].

Главной составляющей в комплексе методов лечения острой массивной кровопотери является своевременная и адекватная инфузионно-трансфузионная терапия, основные принципы которой — это восстановление ОЦК, устранение нарушений микроциркуляции и реологии крови, дефицита интерстициальной жидкости, увеличение кислородного потока, коррекция дефицита плазменных прокоагулянтов, тромбоцитов и белков крови. Для этих целей при острой массивной кровопотере используются цельная кровь и ее компоненты — свежезамороженная плазма, эритроциты, тромбоциты, крипреципитат; солевые и коллоидные растворы, крове- и плазмозаменители.

До недавних пор для целей инфузионно-трансфузионной терапии самым широко применяемым средством являлись донорская цельная или консервированная кровь и ее компоненты. Однако наряду с проблемами заготовки, трудностями с хранением и доставкой в экстремальных ситуациях, а также с ростом числа людей, отвергающих возможность переливания

крови и ее компонентов по религиозным и иным причинам, очень остро стоит проблема инфицирования, а зачастую и иммунологической несовместимости донорской крови. Риск увеличивается в критических ситуациях, когда фактор времени резко ограничивает возможность проведения необходимых исследований. Кроме того, переливание цельной крови может привести к углублению тяжести ДВС-синдрома, циркуляторной перегрузке, особенно у детей и больных пожилого возраста [4].

При кровопотере вместо донорской цельной консервированной крови или ее компонентов следует по возможности использовать собственную кровь больного в виде аутогемотрансфузии, аутоплазмотрансфузии или реинфузии. Это обеспечивает максимальную иммунологическую и инфекционную безопасность, а также повышает лечебный эффект гемотрансфузии [10].

Натрийсодержащие растворы или кристаллоиды применяются для коррекции водного и электролитного обмена, метаболического ацидоза. Волемический эффект составляет 25-30% [1]. Однако вследствие их быстрого перемещения из сосудистого русла в интерстициальное пространство они не могут поддерживать ОЦК и адекватную гемодинамику длительное время после окончания инфузии и, кроме того, обуславливают его отек и нарушают доставку кислорода ко всем органам. Гипертонические (2,5-7,5%) растворы хлористого кальция, благодаря высокому осмотическому градиенту, обеспечивают быструю мобилизацию жидкости из интерстиция. Однако небольшая продолжительность их действия (1-2 часа), малые объемы введения (не более 4 мл/кг массы тела) обуславливают преимущественное применение их на догоспитальном этапе лечения острой кровопотери [15].

Коллоидные растворы подразделяют на природные (альбумин, плазма) и искусственные (декстраны, препараты желатина, гидроксипропилкрахмала). Их введение призвано нормализовать центральную и периферическую гемодинамику, реологические свойства крови [1]. Альбумин и белковая фракция плазмы эффективно и на длительное время (до 32 часов) увеличивают внутрисосудистый объем, так как имеют высокое онкотическое давление. Однако они легко проникают через стенки легочных капилляров и базальные мембраны клубочков почек во внеклеточное пространство, что может привести к отеку интерстициальной ткани легких (респираторный дистресс-синдром взрослых) или почек [16].

В терапии острой массивной кровопотери не должны использоваться растворы глюкозы, так как она быстро метаболизируется, и образующаяся свободная вода покидает внутри- и внесосудистое пространство, переходя в клетки [4]. Препараты желатина пригодны лишь для кратковременного преодоления гиповолемических состояний [16]. Гемодинамические кровезаменители обладают положительными

свойствами, отсутствующими у других коллоидных плазмозаменяющих препаратов [16, 23, 24]. Их введение вызывает изоволемическое, а первоначально даже гиперволемическое объемозамещающее действие, которое сохраняется не менее 4 часов. Общий эффект увеличения внутрисосудистого объема 6% растворами инфузола, волекама, HAES сохраняется в течение 24 часов. Примерно 40% их экскретируется с мочой в течение суток после переливания, однако, как и декстраны с большим молекулярным весом, они очень длительное время персистируют в мононуклеарных фагоцитах — недели и даже месяцы.

Недостатком гемодинамических кровезаменителей является влияние на гемостаз. Их переливание может сопровождаться увеличением времени кровотечения, снижением уровня плазменных факторов свертывания, удлинением активированного частичного тромбопластинного времени. В то же время проблем с гемостазом не возникает, если соблюдаются рекомендуемые дозы переливания — не более 20 мл на 1 кг массы тела в сутки (всего не более 1500 мл). Анафилактические реакции крайне редки, но длительное ежедневное применение гемодинамических кровезаменителей может вызывать зуд различной интенсивности и продолжительности [1,4].

Растворы декстранов (полиглюкин, реополиглюкин) по волемическому действию подобны альбумину, однако влияние декстранов на гемостаз более выражено, и частота анафилактических реакций здесь выше, с чем, по-видимому, связано их уменьшающееся применение в лечебной практике. Декстраны ограничены объемом инфузии и противопоказаны при острой почечной недостаточности, т.к. вызывают повреждение эпителия почечных канальцев («декстрановая почка») и неблагоприятно влияют на систему свертывания крови и иммунокомпетентные клетки [4].

Вместе с тем современные тенденции к снижению объема гемотрансфузий, выявленные ограничения для применения существующих кровезамещающих растворов диктуют необходимость дальнейшего совершенствования методов и средств инфузионно-трансфузионной терапии. Существует необходимость использования вирусобезопасных трансфузионных сред, в том числе и с функцией переноса кислорода. В этом аспекте наиболее целесообразно применение искусственных кислородпереносящих кровезаменителей, в частности — перфторана.

Перфторан представляет собой 10% субмикронную эмульсию на основе перфторорганических соединений. Газотранспортная функция перфторана обеспечивается входящими в его состав перфторуглеводами и включает перенос кислорода, углекислого газа, оксида азота, аммония и других «летучих» соединений. Кислородная емкость перфторана в 20 раз больше суммарной кислородной емкости цельной крови, при том, что каждая частица эмульсии растворяет в себе в 20 раз больше кислорода, чем плазма.

Перфторан, по сравнению с эритроцитами, обладает на порядок большими скоростями насыщения и освобождения кислорода, величиной диффузионной поверхности, большим количеством участвующих в газообмене частиц, 100-кратно меньшим размером частиц, благодаря чему они могут проникать в суженные, спазмированные, частично обтурированные сосуды и способствовать ускорению насыщения эритроцитов кислородом и отдаче углекислого газа в легких и обратным процессам в тканевых сосудах [5,17]. Обратимое депонирование и перенос оксида азота могут играть существенную роль как в вазодилатации и увеличении числа функционирующих капилляров, так и в предотвращении избыточного образования нитроксильных радикалов, повреждающих ткани при воспалении и ишемии [17].

Важной является не только газотранспортная функция перфторана, но и способность его, в случаях введения при кровотечении, улучшать собственные газотранспортные свойства эритроцитов за счет мембранопротекторного действия, увеличения кислородной емкости гемоглобина, облегчения его диссоциации, упреждения метгемоглобинемии [5, 15, 22]. Показано, что перфторан уменьшает степень выраженности гиповолемического шока за счет снижения возбуждения таких стресс-реализующих систем, как симпатико-адреналовая и гистаминоре-активная.

При оперативных вмешательствах на органах желудочно-кишечного тракта одновременно нормализуется кровообращение вокруг раны, происходит активная васкуляризация зоны анастомоза в ранние сроки после операции, что придает репаративному процессу физиологическую направленность.

Перфторан восстанавливает центральную и периферическую гемодинамику, способствует стабилизации кислотно-основного состояния, повышению антиоксидантной активности плазмы крови [11, 13, 18]. Возможно, благодаря такому спектру активности перфторан оказался достаточно эффективным в весьма малых дозах при внутрисосудистых инфузиях (от 1 мл на кг массы тела), а также при местном применении [17].

Время циркуляции перфторана в кровотоке составляет не более 3 суток и определяется дисперсией частиц эмульсии, поверхностно активным веществом (проксанол), покрывающим частицы, объемом введенного препарата. Период полувыведения эмульсии из кровотока составляет около 24 часов. Перфторан элиминируется почками (до 4%), печенью (до 3%) и легкими (до 93%) [19]. Этот препарат не проявляет канцерогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия (в дозе 10 мл/кг при ежедневном введении в течение 11 дней). Он имеет самую низкую реактогенность среди всех известных перфторорганических соединений, являясь наиболее монодисперсным, и благодаря тому, что диаметр частиц эмульсии не превышает 0,15 мкм [19].

Перфторан рекомендуется применять в качестве кровезаменителя как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство при острой и хронической гиповолемии, нарушениях микроциркуляции, коронарного, мозгового и периферического кровообращения, нарушениях тканевого метаболизма и газообмена, при необходимости противоишемической защиты донорских органов, операциях на остановленном сердце (использование в аппарате искусственного кровообращения) [2]. По сравнению с донорской кровью и ее препаратами перфторан имеет ряд существенных преимуществ:

1. Универсальность, широкие показания и полифункциональность действия;
2. Полное исключение риска передачи любых гемотрансмиссивных инфекций (вирусные гепатиты, СПИД и др.), риска иммунологических реакций, других гемотрансфузионных осложнений;
3. Отсутствие необходимости исследования групповой и резусной совместимости реципиента;
4. Длительная циркуляция в сосудистом русле с сохранением газотранспортной функции;
5. Высокая кислородная емкость, повышение эластичности и деформируемости мембраны эритроцитов, повышение фибринолитической активности;
6. Возможность сочетания перфторана с другими гемотрансфузионными средствами;
7. Длительный срок годности без ухудшения свойств, возможность массового производства, накопления препарата в больших количествах и немедленного применения;
8. Возможность уменьшения объема запасов и заготовки консервированной крови [2, 14].

При анализе клинических, физиологических и лабораторных показателей выявлена выраженная положительная динамика со стороны гемостаза и гомеостаза. Отмечены нормализация пульса, артериального систолического и диастолического давления, частоты дыхательных движений, адекватность сознания, исчезновение бледности кожного покрова, уменьшение сладжирования крови и числа шунтированных сосудов, увеличение функционирующих капилляров. Регистрируется повышение фибринолитической активности и дезагрегации тромбоцитов, снижение концентрации фибриногена, уменьшение числа предгемолитических форм эритроцитов [14].

Использование перфторана в лечении острой массивной кровопотери при желудочно-кишечных кровотечениях позволяет снизить общую летальность на 5-8,5%, уменьшить частоту послеоперационных осложнений на 12,5%, сократить объем вводимой крови или эритроцитарной массы в 1,5 раза [15]. В некоторых случаях перфторан позволяет не только сократить показания для трансфузии эритроцитарной массы, но и минимизировать ее расход или вообще отказаться от использования донорской

крови и ее компонентов, что ведет к уменьшению числа осложнений и риска инфицирования [7, 13].

Тактика инфузионно-трансфузионной терапии, потребность в трансфузионных средах, их количество и структура определяются клинической картиной, ориентировочно оцененным объемом кровопотери, ее скоростью и длительностью, а также возрастом пациента и сопутствующими заболеваниями. Существуют различные способы определения степени кровопотери, объема кровезамещения и состава трансфузионных сред. За рубежом широкое распространение имеет классификация, разработанная Американской коллегией хирургов в 1982 г. В настоящее время подобная схема оценки тяжести кровопотери используется и у нас (табл. 1).

В первую очередь оцениваются важнейшие жизненные показатели (пульс, артериальное давление, частота дыхания, почасовой диурез, уровень сознания) и на их основе определяются степень тяжести кровопотери, ее ориентировочный объем и, в конечном счете, соответствующая инфузионно-трансфузионная программа [4]. В последние годы наиболее

используемой была программа П. Г. Брюсова (1997), основанная на поэтапном, пятиуровневом, восполнении дефицита объема циркулирующей крови [19].

В современных схемах комплексной терапии острой массивной кровопотери, благодаря своим свойствам и преимуществам по сравнению с другими трансфузионными средами, существенное место занимает перфторан. Уже с 1997 г. его применение рассматривалось как компонент инфузионно-трансфузионной терапии со второго уровня кровезамещения [19, 21]. Использование перфторана рекомендовалось на догоспитальном этапе до остановки кровотечения хирургическими методами — в дозе 4–15 мл/кг массы тела, а также после остановки кровотечения в интра- и послеоперационном периоде. При этом эффективность препарата возрастает при проведении оксигенотерапии с содержанием 40–60% кислорода во вдыхаемой смеси во время его введения и в течение 24 часов после введения или с последующим проведением сеансов гипербарической оксигенации в течение 1,5 часа [19].

Таблица 1

Оценка степени тяжести ОМК

Показатель	Степень тяжести кровопотери			
	I	II	III	IV
Пульс, уд./мин	<100	>100	>120	>140
Артериальное давление	Нормальное	Нормальное	Понижено	Резко понижено
Пульсовое давление	Нормальное или повышено	Понижено	Понижено	Резко понижено
Частота дыханий в мин.	14–20	20–30	30–40	>40
Почасовой диурез, мл	>30	20–30	5–15	Отсутствует
Состояние центральной нервной системы	Легкое возбуждение	Возбуждение	Заторможенность	Прекома
Объем кровопотери, мл/% ОЦК	<750/<15	750–1500/(15–30)	1500–2000/(30–40)	>2000/>40

Таблица 2

ИТТ при острой массивной кровопотере (масса тела 70 кг)

Объем кровопотери		Трансфузионная среда, мл						
абс, мл	% ОЦК	перфторан	кристаллоиды	коллоиды	альб, меч 10%	свеже-мороженная плазма	1-эритроциты	1-тромбоциты
<750	<15	200–300	1500	—	—	—	—	—
750–1500	15–30	500–700	1500–2000	600–800	—	—	—	—
1500–2000	30–40	800–1000	1000–1500	800–1200	100–200	1000–1500	по показаниям	—
>2000	>40	1000–1500	800–1000	1200–1500	200–300	1500–2000	1–2 дозы	4–6 доз

В настоящее время в свете открытий новых свойств и качеств перфторана круг показаний для его применения значительно расширился, и изменилось его место в инфузионно-трансфузионных программах терапии острой массивной кровопотери (табл. 2). Перфторан рекомендуется вводить при любой степени кровопотери в качестве основного противоишемического средства. При увеличении дозы препарата соответственно должна снижаться доза вводимого солевого раствора. Перфторан нельзя вводить в одной системе, шприце, аппарате искусственного кровообращения с коллоидами. При необходимости эти растворы следует вводить в другую вену или в ту же после окончания инфузии перфторана [20].

Таким образом, современная стратегия и тактика восполнения массивной кровопотери требуют соблюдения основных принципов инфузионно-трансфузионной терапии: адекватность, своевременность, квалифицированность диагностической и трансфузиологической помощи. На догоспитальном этапе трансфузионная терапия кровопотери проводится солевыми растворами, коллоидами, перфтораном. Реанимационные отделения, куда больные с острой массивной кровопотерей поступают, минуя приемное отделение, постоянно должны иметь неснижаемое количество компонентов крови, прежде всего свежезамороженной плазмы и эритроцитов, перфторана, солевых растворов и плазмозаменителей, альбумина.

#### Литература

1. Барышев Б.А. *Кровезаменители : Справочник для врачей.* — СПб.: Человек, 2001.
2. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р. и др. // *Перфторорганические соединения в биологии и медицине : Сборник материалов конференции.* — Пушино, 2004. — С. 18-32.
3. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. // *Клин. лаб. диагн.* - 1997. - С. 12-14.
4. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуток Е.М., Васильев С.А. *Острая массивная кровопотеря.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
5. Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Ладиков Ю.В. и др. // *ДАН.* - 1988. - С. 228-230.
6. Виноградов В.М., Тимофеев В.В., Уваров Б.С. *Растройства функций сердечно-сосудистой системы при тяжелой механической травме.* — Л.: ВМА, 1975.
7. Гвак Г.В., Ковальчук Д.А., Еременко В.Г., Коробейников В.И. // *Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии : Сборник материалов конференции.* — Пушино, 2004. — С. 116.
8. Долгов В.В. // *Губернская медицина.* — Тверь, 2001. — С. 17-22.
9. Дуткевич И.Г. // *Трансфузиология.* — 2000. — С. 60-74.
10. Дуткевич И.Г. // *Трансфузиология.* - 2001. — С. 31-40.
11. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. // *Биофизика.* — 1996. - С. 178-190.
12. *Интенсивная терапия / Пер. с англ.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998.
13. Каменева Е.А., Шевелев В.В., Иванников Н.Ф., Кричевский А.Л. // *Перфторуглеродные соединения в экспериментальной и клинической медицине : Сборник материалов конференции.* — СПб., 2004. — С. 46.
14. Кемеров С.В. // *Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии : Сборник материалов конференции.* — Пушино, 2004. — С. 100.
15. Клигуненко Е.Н., Новиков А.И., Бондаренко Н.М., Новикова Т.В. // *Перфторорганические соединения в биологии и медицине : Сборник материалов конференции.* - Пушино, 1999. - С. 76-87.
16. Кочетылов Н.И. *Кровезаменители при кровопотере и шоке.* — Л.: Медицина, 1984.
17. Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Кузнецова И.Н. и др. // *Перфторуглеродные соединения в экспериментальной и клинической медицине: Сборник материалов конференции.* — СПб., 2004. — С. 77-78.
18. Мороз В.В., Крылов Л.Н., Иваницкий Г.Р. и др. // *Анестезиология и реаниматология.* — 1995. № 2. — С. 12-17.
19. *Перфторан в интенсивной терапии критических состояний: Метод. рекомендации / Под ред. профессора Л.В. Усенко, Е.Н. Клигуненко.* — Днепрпетровск, 2000.
20. *Перфторорганические соединения в биологии и медицине : Приложение 3 : Сб. научн. тр.* — Пушино, 2004. - С. 265.
21. Точенов А.В. // *Новое в трансфузиологии.* — 2002. — С. 41-47.
22. Усенко Л.В., Шифрин Г.А. *Интенсивная терапия при кровопотере.* — Киев: Здоров'я, 1995.
23. Хижняк А.А., Павлов А.А. *Инфузионная терапия (обновленный курс).* — Харьков: Харьковский государственный медицинский университет—Макком, 2001.
24. Шестопалов А.Е., Бакеев Р.Ф. // *Вестник службы крови России.* - 2004. - №2. - С. 21-26.

Поступила в редакцию 25.11.04.

#### PRESENT-DAY TREATMENT OF ACUTE MASSIVE HAEMORRHAGE

E.B. Zhiburt, G.R. Ivanitsky, S.Yu. Pushkin, I.A. Maslennikov, O.G. Bondar  
 Blood Center of the Russian Ministry of Health (Moscow),  
 Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAN,  
 Research and Production Enterprise "Perftoran" (Puschino)  
 Summary — Acute massive loss of blood is up to now one of the states having the highest lethality rates. Increased interest in this problem is accounted for by the fact that almost all surgeons deal with it quite often. Results of infusion-transfusion therapy depend on its timeliness and adequacy, while the approach, demand for transfusion mediums, as well as their quantity and structure are determined by clinical picture, blood loss volume, its rate and duration, and patient's age and concomitant diseases. The major problem of haemorrhage therapy that is blood replacement is now solved by using whole donor blood and its components, as well as by means of infusions of fresh frozen plasma, saline, colloidal solutions, and perftoran.

*Pacific Medical Journal, 2004, No. 4, p. 11-15.*