

УДК 612.116.2- 612.115.3

**ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ  
МАССИВНОЙ  
ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ  
КРОВОПОТЕРИ  
(ЧАСТЬ 2)**

Голубцов Владислав Викторович – д.м.н.,  
профессор

*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,  
Россия*

Кулич Елена Николаевна  
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар,  
Россия*

В статье освещены вопросы коррекции  
интраоперационной массивной  
кровопотери.

Ключевые слова: МАССИВНАЯ  
КРОВОПОТЕРЯ, ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ  
ШОК.

UDC 612.116.2- 612.115.3

**THE PRINCIPLES OF  
INTRAOPERATIVE MASSIVE  
BLOODLOSS CORRECTION  
(PART 2)**

Golubtsov Vladislav Victorovich – MD,  
prof.

*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,  
Russia*

Kulich Elena Nicolaevna  
*City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar,  
Russia*

The article presented the questions of intra-  
operative massive bloodloss correction.

Key words: MASSIVE BLOODLOSS,  
HAEMORRHAGIC SHOCK.

В предыдущей публикации (<http://vestnik.kmlido.ru/pdf/11/05/06.pdf>) были освещены вопросы коррекции массивной кровопотери средствами инфузионно-трансфузионной терапии. Однако достаточно известный принцип – лучший способ лечения – это профилактика – в равной степени справедлив и в нашем случае. В настоящее время для уменьшения, а в идеале предотвращения кровопотери и излишней кровоточивости используются несколько групп препаратов и методов.

### **Фармакологические агенты**

На сегодняшний день широко применяются три препарата, которые играют важную роль в периоперационном сохранении крови и сдерживают чрезмерную активацию фибринолиза. Эпсилон-аминокапроновая кислота (ЕАСА) сдерживает фибринолиз путем угнетения ингибиторов плазминогена и, в меньшей степени, благодаря деятельности антиплазмина. Транексамовая кислота (ТхА) оказывает подобное действие, однако эффект при этом является примерно в 10 раз более мощным. Эти препараты классифицируются как аналоги лизина. Апротинин является белком крупного рогатого скота, который ингибирует протеазы серина, что приводит к затуханию воспалительных реакций, фибринолиза и образованию тромбина.

Апротинин и аналоги лизина имеют различные точки приложения, но в итоге тормозят фибринолиз, ограничивая действие плазмина.

Апротинин показан в высоких дозах для снижения числа пациентов, нуждающихся в переливании крови, для снижения общей кровопотери, а также ограничения повторных вмешательств для пациентов с высокой степенью риска.

Низкие дозы апротинина необходимы для уменьшения числа пациентов, нуждающихся в переливании крови и снижении объемов кровопотери.

Однако при использовании апротинина следует учитывать возможность риска развития почечной дисфункции.

Эпсилон-аминокапроновая кислота и транексамовая кислота показаны для снижения объема кровопотери во время и после операций. Эти препараты обладают менее мощным гемостатическим эффектом, и профиль безопасности этих препаратов недостаточно изучен, по сравнению с апротинином.

Независимые рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют целесообразность антифибринолитической терапии для уменьшения периоперационной кровопотери [9].

Существует ряд исследований, суммирующих первичную эффективность антифибринолитической терапии в отношении снижения объемов переливания крови во время операций. Особенно важно, что эти работы сообщают о крайне редких осложнениях (инсульт, инфаркт миокарда, ОПН). Отсутствуют данные об увеличении, вследствие использования антифибринолитиков, периоперационной смертности [4].

**Эритропоэтин.** Рекомбинантный эритропоэтин человека был разработан в середине 80-х годов и существует в нескольких коммерческих формах. Эритропоэтин представляет собой эндогенный гликопротеин, который стимулирует производство эритроцитов в ответ на гипоксию и анемию. Эндогенный эритропоэтин образуется в почках, и его производство значительно уменьшается у больных с нарушенной почечной функцией. Эритропоэтин в сочетании с пероральной формой железа показан для лечения анемии при почечной недостаточности, связанной с гемодиализом, химиотерапией или ВИЧ, а также в некоторых ситуациях в предоперационном периоде для уменьшения объемов переливания крови [3].

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (РЧЭ) восстанавливает количество эритроцитов у пациентов, перенесших аутозаготовку крови до

операции. Имеющиеся данные свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина является разумной альтернативой лечению анемии у пациентов с низким уровнем риска (гемоглобин <130 г/л) до проведения хирургического вмешательства. Рационально его применение в сочетании с терапией препаратами железа за несколько дней до операции (особенно у пациентов, которые подвержены риску послеоперационной анемии и депрессии выработки эндогенного эритропоэтина).

Поскольку для достижения терапевтической концентрации препарата в крови требуется 4–6 дней, необходимо назначать РЧЭ за несколько суток до операции. Однако высокая стоимость такой терапии делает подобный прием не всегда возможным.

**Десмопрессина ацетат (DDAVP)** является препаратом, утвержденным для заместительной терапии больным с гипофункцией гипофиза. Он освобождает эндогенный фактор VIII, ф. фон Виллебранда и тканевой активатор плазминогена из эндотелия сосудов.

Эндогенные запасы предшественников фактора VIII, высвобожденные DDAVP, нелегко заменить, и их запас восполняется в течение примерно двух недель. Многочисленные исследования анализируют эффективность DDAVP для послеоперационной кровопотери. Таким образом, применение профилактических доз DDAVP не уменьшает кровотечение после хирургических манипуляций, этот препарат не показан для интраоперационной профилактики кровотечений [1, 5, 6, 7].

Наблюдения и проспективные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что некоторые подгруппы пациентов могут использовать этот препарат не по назначению. Десмопрессина ацетат может быть применен до операции у некоторых больных с приобретенными или унаследованными дефектами первичного гемостаза, качественными дефектами тромбоцитов (например, PFA-100) или для

некоторых пациентов с очевидной дисфункцией тромбоцитов (например, уремическая дисфункция тромбоцитов, болезнь фон Виллебранда) [7].

**Использование рекомбинантного концентрата фактора VIIa.** Он обычно применяется при кровотечениях, для устранения которых невозможно использовать обычные гемостатические мероприятия. Существуют доказательства того, что одним из важных компонентов послеоперационного гемостаза является активация внешнего пути образования тромбина и фибрина, связанная с фактором VII. Таким образом, неудивительно, что когда рекомбинантный, активированный фактор VII (r-FVIIa) стал доступен на коммерческой основе (Noveseven), его начали активно применять во время и после хирургических операций.

Выгода от использования этого препарата при опасных для жизни кровотечениях представляется весьма существенной.

Однако ряд исследователей предостерегают о повышенной склонности к тромботическим осложнениям у больных высокого риска на фоне такой терапии. Эти проблемы находят отражение в отчете FDA, предупреждающем о чрезмерной тромботической активности препарата.

Тем не менее, препарат может быть рекомендован при тяжелых некупируемых кровотечениях [2, 11].

### **Сохранение эритроцитов**

Интраоперационное сохранение эритроцитов с использованием аппаратов типа «сэлл сэйвер» является важной частью сохранения крови. Начиная с середины 70-х годов, имеющиеся в продаже «сэлл сэйверы» стали доступны для широкого применения при заболеваниях сердца и других операциях с высоким риском кровопотери. При их использовании отсутствуют возможные побочные реакции со стороны ЦНС, не наблюдается увеличение числа инфекционных осложнений и риск гемолиза или жировой эмболии, уменьшается число циркулирующих маркеров системного воспаления в связи с их удалением. Однако

использование «сэлл сэйвера» может привести к критической потере факторов свертывания и тромбоцитов, в результате чего имеется опасность развития геморрагического диатеза. Это подтверждается многомерным анализом, показавшим взаимосвязь аппаратной реинфузии с кровотечениями и/или гемотрансфузиями [10].

Оперативные вмешательства, выполняемые непосредственно в зоне злокачественных новообразований, наличие признаков инфицирования тканей, тонкокишечного содержимого – относительные противопоказания к применению метода. Абсолютное противопоказание – наличие толстокишечного содержимого в ране.

**Острая нормоволемическая и гипervолемическая гемодилюция (ОНГ/ОГГ).** Этот метод предполагает заготовку 1–2 доз аутокрови непосредственно перед операцией и используется в различных областях хирургии, в том числе в ортопедической и общей хирургии. В кардиохирургии, как правило, 1–2 единицы аутологичной крови запасаются непосредственно перед подключением АИК. Замещение проводится кристаллоидными растворами или ГЭК и альбумином (в случае ОГГ).

С целью сохранения крови методика является вполне обоснованной, однако польза от её использования не всегда однозначна. Она может быть использована в качестве одной из составляющих многостороннего подхода к кровосохранению, но крайне редко применяется изолированно.

У нестабильных пациентов, не подходящих кандидатов для этой методики, могут развиваться острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или кардиогенный шок. Другие типичные критерии исключения применимы для пациентов со значительной предоперационной анемией, сепсисом или доказанной бактериемией. Относительным противопоказанием может стать низкая фракция выброса (менее 30 % от нормы).

Преимущества от использования этого метода – сокращение потребности в аллогенной трансфузии гемокомпонентов и минимальный риск передачи гемотрансмиссивных инфекций, а также отсутствие иммуносерологических реакций, индуцированных трансфузией аллогенных эритроцитов.

Рандомизированное исследование, оценившее влияние проведения ОНГ у пациентов, перенесших резекцию печени, показало статистически значимое снижение частоты переливания донорской крови (10 % против 36 %,  $p < 0,05$ ) у больных с ОНГ.

Существует риск того, что по каким-либо причинам проведение заготовки аутокрови закончится ситуацией, когда реинфузия станет невозможной. Это является серьезной ятрогенией и чревато необходимостью дополнительных переливаний донорских гемокомпонентов, что существенно ограничивает распространенность методики, т.к. встречается достаточно часто (1 из 30 случаев). Кроме того, наиболее нуждающиеся в кровосохраняющих мероприятиях пациенты в наименьшей степени нуждаются в ОНГ, как правило, в связи с предоперационной анемией. Для общей хирургии ОНГ может быть эффективным и рентабельным мероприятием, но для кардиохирургии рекомендации в пользу ОНГ менее проработаны, особенно в случае массивной кровопотери. Таким образом, ОНГ может быть вредна, и она не является единственным средством кровосбережения.

### **Тканевые клеи**

Препараты типа фибринового клея с добавлением или без добавления тромбина крупного рогатого скота широко используются в сложных операциях на аорте, особенно в Европе.

Герметики, используемые для оказания помощи в некоторых ситуациях (например, разрушение стенки левого желудочка или расслоение аорты), способствуют кровосохранению, но их применение

может быть связано с осложнениями. Разрушение стенки левого желудочка после инфаркта миокарда или во время операции на митральном клапане является причиной высокого уровня смертности. Для пломбирования участков разрыва используют фибриновые герметики в сочетании с перикардом или синтетическим покрытием. Однако далеко не все фибриновые клеи обеспечивают механическую прочность для поддержки гемостаза.

Существует целый ряд гемостатических агентов для использования во время операций. Однако практически отсутствуют доказательства в поддержку использования этих средств с целью кровосбережения в повседневной практике.

Тромбин крупного рогатого скота является наиболее используемым гемостатическим агентом. Он вызывает выраженный иммунологический ответ, особенно у детей, и в большинстве случаев приводит, в конечном счете, к худшим клиническим результатам без особых преимуществ в отношении кровосбережения. Антитела к бычьему тромбину могут вызывать проблемы, если их выработка происходит повторно вскоре после первоначального воздействия. Использование бычьего тромбина не рекомендовано из-за возможных вредных иммунологических реакций, которые могут возникнуть при его использовании. Кроме того, некоторые из этих гемостатических средств содержат апротинин, особенно те, которые производятся в Европе. Использование апротинина связано с потенциальным риском сенсibilизации пациентов на этот препарат и последующих реакциях на него, особенно в течение 6 месяцев после первоначального введения, в 5 % случаев приводит к реакции гиперчувствительности, чаще всего по типу анафилаксии. С учетом вышеперечисленного, прежде чем использовать апротинин с кровосохраняющей целью, необходим тщательный сбор анамнеза.



Возможность широкого использования этих препаратов при оперативных вмешательствах высокого риска является недоказанной [8].

### Список литературы

1. *Despotis G.J., Levine V., Saleem R., Spitznagel E., Joist J.H.* Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from decompressing during cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354:106–10.
2. *Hattori T., Khan M.M., Colman R.W., Edmunds L.H.Jr.* Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds // *J Am Coll. Cardiol.* 2005; 46:707–13.
3. *Helm R., Krieger K.H.* Erythropoietin in cardiac surgery // New York: Springer, 1998.
4. *Henry D.A., Moxey A.J., Carless P.A. et al.* Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic. blood transfusion // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001:CD001886.
5. *Laupacis A., Fergusson D.* Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators // *Anesth. Analg.* 1997; 85:1258–67.
6. *Oliver W.C.Jr., Santrach P.J., Danielson G.K., Nuttall G.A., Schroeder D.R., Ereth M.H.* Desmopressin does not reduce bleeding and transfusion requirements in congenital heart operations // *Ann Thorac. Surg.* 2000; 70:1923–30.
7. *Ozkisacik E., Islamoglu F., Posacioglu H. et al.* Decompressing usage in elective cardiac surgery // *J Cardiovasc. Surg. (Torino)* 2001; 42:741–7.
8. *Porte R.J., Leebeek F.W.* Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery // *Drugs.* 2002; 62:2193–211.
9. *Sedrakyian A., Treasure T., Elefteriades J.A.* Effect of apportioning on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128:442–8.
10. *Svenmarker S., Engstrom K.G.* The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving // *Scand Cardiovasc. J.* 2003; 37:158–64.
11. *Wittenstein B.Ng.C., Ravn H., Goldman A.* Recombinant factor VII for severe bleeding during extracorporeal membrane oxygenation following open heart surgery // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6:473–6.