



**Количественный и
качественный состав
программ ИТТ при острой
кровопотере с позиции
«damage control
resuscitation»**

Д.м.н., проф., Е.Н. Клигуненко

***Киев,
2015***

Актуальность проблемы

- Травма является лидирующей причиной смерти во всех возрастных группах от 1 до 44 лет
(Rossaint R и соавт., 2010)
- Из-за геморрагического шока погибает 80% пациентов в операционной и до 50% пациентов в первые 24 часа после травмы
(Nuner T.C. и соавт., 2009)
- Только 16% больших отделений неотложной помощи в Великобритании имеют руководства по лечению массивной кровопотери
(Westerman R.W. и соавт., 2008)



**Blood Transfusion and
the Anaesthetist**
Blood Component Therapy

Published by
The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland,
21 Portland Place, London W1B 1PY
Telephone: 020 7631 1650, Fax: 020 7631 4352
E-mail: info@aagbi.org Website: www.aagbi.org

December 2005

В мире активно создаются программы по лечению острой кровопотери:

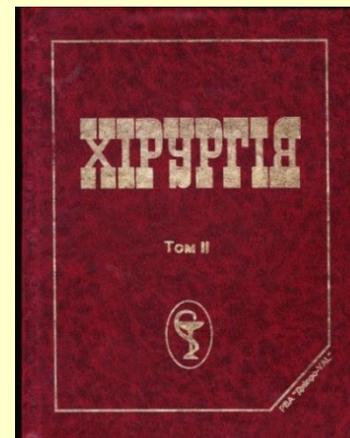
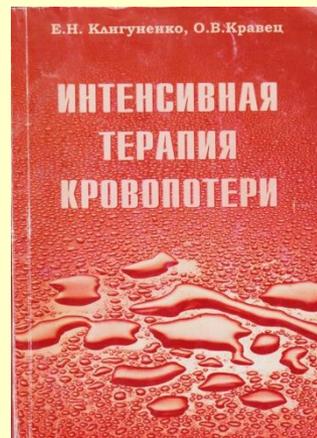
- Практическое руководство по периоперативной трансфузии крови и адьювантной терапии (ASA, 2006)

- Руководство «Трансфузия крови и анестезиолог: лечение массивной кровопотери» (Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии, 2010 год)
- Руководство «Ведение тяжелого периоперативного кровотечения» (ESA, 2014)



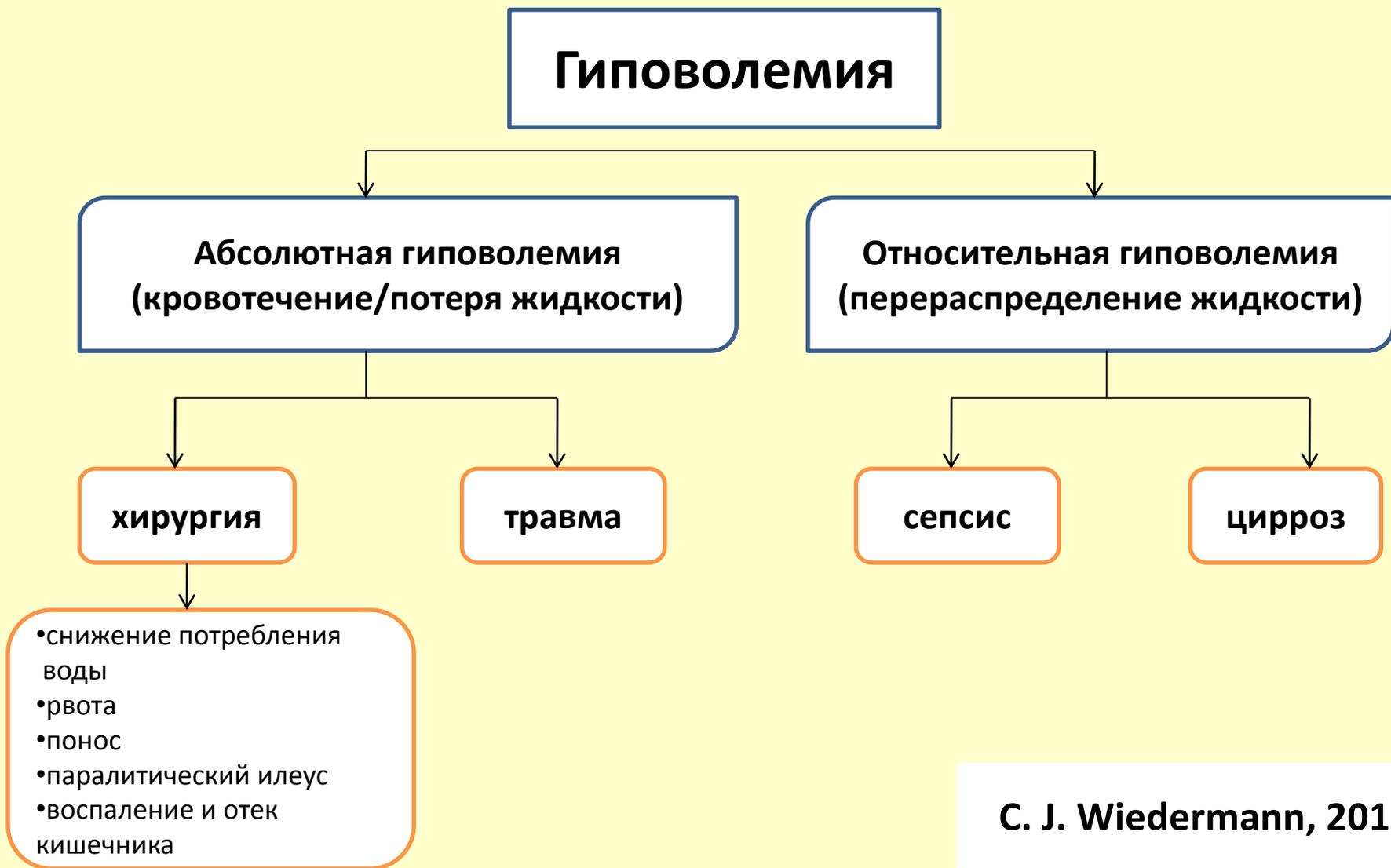
В Україні:

- Усенко Л.В., Шифрин Г.А. Интенсивная терапия при кровопотери. – Днепропетровск: изд-во “Новая идеология”, 2007. – 290 с.
- Клигуненко Е.Н., Кравец О.В. Интенсивная терапия кровопотери. – Днепропетровск: “Пороги”, 2005. – 150 с.
- Хірургія в 3 томах / за редакцією Я.С. Березницького, М.П. Захараша, В.Г. Мішалова. – Дніпропетровськ: РВА “Дніпро-VAL”, 2007. – 628 с.
- Камінський В.В., Голяновський О.В., Ткаченко Р.О., Чернов А.В. Масивні акушерські кровотечі / під ред. В.В. Камінського. – Київ: РВА “Тріумф”, 2010. – 232 с.
- Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострої шлунково-кишкової кровотечі (методичні рекомендації). – Київ, 2012. - 108 с.



Кровопотеря всегда ассоциируется с гиповолемией

Виды гиповолемии



Для лечения гиповолемии используют инфузионно-трансфузионную терапию, которая на сегодняшний день рассматривается как самостоятельная область медицинских знаний и является одной из наиболее дискуссионных тем медицины.

- Внутривенная «капельная» инфузия была введена в практику Рудольфом Матасом (Rudolph Matas) в 1924 году.
- В 1940-50 годах работами Moore и Shires гиповолемия была признана главной причиной послеоперационной олигурии.
- В совокупности с анализом эффективности помощи на Корейской войне, это продиктовало необходимость применения больших объемов инфузионных растворов или «либеральную» стратегию восполнения дефицита ОЦК (Srinivasa S., Hill A., 2012)

В основе стратегии **«либеральной инфузионной терапии»** лежит **гиперволемическая гемодилюция**, создаваемая внутривенным введением кристаллоидов, коллоидов, препаратов крови.

(D. Chappel и соавт., 2008)

Следствием либеральной стратегии ИТ является острая **гиперволемиа**, ведущая к накоплению избыточного количества жидкости в организме и формирующая ряд патологических процессов, приводящих к **СПОН**.

(R. Zander, 2009, J. Boldt, 2009, 2012, N. Dileep, Lobo и соавт., 2013)

Преимущества рестриктивной ИТ

- **Chappell D. и соавт. (2008)**

недифференцированная ИТ может увеличить капиллярную утечку. Использование **правильного вида жидкости в адекватных количествах в нужное время** может улучшить результаты лечения хирургических больных.

- **Bondgraad Nielsen M. и соавт. (2009)**

7 рандомизированных исследований (более **2000** б-х) диапазон **либерального** интраоперационного режима от **2750 мл до 5388 мл** против **998-2740 мл** при **рестриктивном** режиме. В **5** работах обнаружили **уменьшение** количества **осложнений**, **сокращение сроков** пребывания в стационаре при **рестриктивном** типе ИТ.

Dike M.D. и соавт (2012) исследование у травмированных пациентов (n=307)

Показатель	Либеральная ИТ	Рестриктивная ИТ
Интраоперационная смертность	32%	9%
Длительность госпитализации	18 суток	13 суток
Смертность в ИТ	12%	5%

- Применяемый для восполнения дефицита внутрисосудистого объема раствор (**объемное замещение**), должен содержать как **коллоидно-онкотические**, так и **осмотические** компоненты.
- Тогда как раствор, коррегирующий дефицит внеклеточного объема (**жидкостное замещение**), должен по электролитному составу **соответствовать плазме** и одновременно содержать все осмотически активные компоненты.

Анализ состава инфузионных растворов

Параметр	Плазма	0,9% NaCl	
Na ⁺ (mmol/l)	135-145	154	<p>1. Избыток Na⁺ ведет к отеку интерстиция, дегидратации клеток и митохондриальной недостаточности.</p> <p>2. Гиперхлоремия ассоциируется с нарушением почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, гастроинтерстициальным ацидозом и илеусом, клеточной дисфункцией и повреждением митохондрий.</p> <p>3. Отсутствие носителей резервной щелочности ведет к усилению метаболического ацидоза.</p> <p>4. Отсутствие Ca⁺ при введении больших объемов усиливает гемодиллюзионную коагулопатию.</p>
Cl	95-105	154	
Na:Cl	1.28-1.45:1	1:1	
K	3.5-5.3	0	
HCO ₃ ⁻ (щелочной резерв)	24-32	0	
Ca ²⁺ (mmol/l)	2.2-2.6	0	
Mg ²⁺ (mmol/l)	0.8-1.2	0	
Глюкоза	3.5-5.5	0	
pH	7.35-7.45	4.5-7.0	
Осмолярность	275-295	308	

Анализ состава инфузионных растворов

Параметр	Плазма	Стерофундин ISO	
Na ⁺ (mmol/l)	140	145	<p>1. Изотоничен (нет гипер Na⁺ и гипер Cl⁻ емии, минимизация угрозы отека тканей).</p> <p>2. Стабилизирует КЩС (ацетат и малат метаболизируются в течении 1-1,5 часов).</p> <p>3. Может применяться при нарушении функции печени.</p> <p>4. Обеспечивает минимальный расход O₂ в процессе коррекции метаболического ацидоза.</p> <p>5. Антигипоксант, т.к. ацетат и малат являются энергетическими субстратами цикла Кребса.</p> <p>6. Оказывает дезинтоксикационное и антиоксидантное действие, т.к. малат является субстратом орнитинового цикла мочевины (участвует в связывании аммиака в мышечной ткани) и увеличивает биодоступность сукцината.</p> <p>7. Способствует снижению степени структурных повреждений «органов-мишеней», формирующих СПОН при кровотечении (Яковлев А.Ю. и соавт., 2013)</p>
Cl	98	127	
Na:Cl	1.43:1	1.14:1	
K	5	4	
HCO ₃ ⁻ (щелочной резерв)	27	24	
Ca ²⁺ (mmol/l)	0	2.5	
Mg ²⁺ (mmol/l)	1.5	1	
Глюкоза	0	0	
pH	4.0-8.0	5.1-5.9	
Осмолярность	295	309	

И если, создание сбалансированных полиионных **растворов** позволило **качественно улучшить** проблему **«жидкостного замещения»** дефицита объема при гиповолемии, то **проблема обеспечения «объемного замещения» остается открытой**, поскольку **«объемное замещение»** при гиповолемии **требует** использования как **естественных** (альбумин), так и **искусственных коллоидов** (ГЭКи, желатин).

При сохранении активности волемиического действия, **низкие молекулярная масса, степень и характер замещения** предопределили наиболее **высокий профиль безопасности** ГЭКов III поколения, который **дополнительно повысился** при растворении ГЭКа 130/04 в **сбалансированном** электролитном растворе (Тетраспан 6%, В. Braun)

(Zander, 2009; Dileep N., Lobo и соавт., 2013)

Дискуссия о целесообразности применения ГЕКов, обусловлена тем, что, Комитет по оценке степени фармакологического риска (PRAC) Европейской Службы Лекарств (ЕСЛ) пришел к выводу, что **выгода от инфузии растворов гидроксипроксиэтилкрахмала (HES) не перевешивает риски** и **14 июня 2013 года** рекомендовал **приостановить** выдачу разрешений на торговлю ГЭКами. Основанием для этого послужили результаты нескольких рандомизированных контролируемых клинических испытаний: **Viser, 6S и CHEST** и др.

Что же на самом деле? - Viser

У **537** больных сепсисом сравнивали использование р-ра Рингер-лактата и 10% ГЭЕ 200,05 для объемной заместительной терапии

- лечение начинали в период до 24 часов после постановки диагноза тяжелого сепсиса, поэтому большинство больных уже были гемодинамически стабильны;
- **I группа** – получали кристаллоиды (58% б-х уже получило 1л ГЭКов, 33% - получали ГЭК после присоединения кристаллоидов)

II группа – б-ные получали ГЭКи длительный период без показаний ежедневно в кумулятивных дозах вне всяких рекомендаций.

Вывод: увеличение числа случаев почечной недостаточности, недостоверная тенденция к увеличению 90-дневной летальности.

Что же на самом деле? - 6S

Сравнение использования р-ра Рингер-ацетата и 6% ГЭК

130/042 у **800** б-х с сепсисом

➤ **I группа** (кристаллоидов) – начало исследования через 24 часа после начала лечения, более 60% б-х уже получили до 1 л ГЭК

- большинство б-х (2/3) получили ГЭК в фазу начальной стабилизации
- 32% б-х получали коллоиды во время испытания

➤ **II группа** (коллоидов) – большинство пациентов уже были гемодинамически стабильными, т.е. не имели показаний к введению ГЭК.

216 б-х (27%) в обеих группах имели почечную недостаточность.

Вывод:

- ✓ число случаев заместительной почечной терапии увеличивается в группе «коллоидов»
- ✓ значительный прирост 90-дневной летальности

Что же на самом деле? - CHEST

Рандомизировано **7000** б-х, которые в среднем через 11 часов после госпитализации в ОРИТ получали физиологический р-р или 6% ГЭК 130/04. Анализ не показал различий в летальности или функции почек, но обнаружил увеличение числа случаев «заместительной почечной терапии» после введения ГЭК.

Последнее можно было объяснить тем, что количество больных, получавших ГЭК, преобладало над количеством больных, нуждающихся в получении ГЭК.

При этом:

- ❖ Протокол исследования был нарушен **953** раза у **634** (9,5%) больных вследствие применения ГЭК не по показаниям.
- ❖ **36%** всех пациентов имели **исходную** острую почечную недостаточность.
- ❖ **508** больных получали ГЭК до рандомизации.

Итог трех исследований:

- в одном** не обнаружено значимых различий;
- два испытания** «пострадали» из-за протоколов, не учитывающих клиническую реальность;
- ни одно** не оценивало **первую 6-часовую фазу**, имеющую решающее значение для исхода;
- во всех** испытаниях большинство больных в решающую фазу получало **коллоиды**;
- в группе «**крахмала**» проводили инфузию «**неправильного**» раствора в «**неправильных**» количествах в «**неверное**» время и у «**неправильных**» (ОПН) больных.

После выводов PRAC за рубежом вышло множество работ в защиту ГЭК.

1. Van Der Linden P и соавт. (2013, Бельгия).

59 исследований на 4529 б-х изучили безопасность ГЭЕ в хирургии.

Вывод: не было никаких признаков того, что использование ГЭК во время операции оказывает:

- **нежелательные почечные влияния**

(39 исследований, 3389 б-х),

- **увеличивает кровопотерю**

(38 исследований, 3280 больных)

- **увеличивает инфузию аллогенных эритроцитов**

(20 исследований, 2151 б-ной).

После выводов PRAC за рубежом вышло множество работ в защиту ГЭК.

2. Martin C. и соавт., (2013, Франция).

Анализ 17 работ на **1230** б-х, подвергшимся различным хирургическим процедурам – **не обнаружено** никаких **доказательств нарушения функции почек** при использовании ГЭК 130|040 у хирургических больных.

3. Gellies M.A. и соавт. (2013, Великобритания).

Анализ **456** статей, из которых 19 соответствовали критерием включения (**1567** пациентов хирургического профиля). **Не было выявлено различий в смертности или частоте острого повреждения почек** у хирургических больных, получающих и не получающих 6% HES.

После выводов PRAC за рубежом вышло множество работ в защиту ГЭК.

4. Rent M. (2013, Мюнхен, Германия).

«Третье поколение растворов HES не могут быть полностью заменены другими коллоидами и кристаллоидами. Сбалансированные кристаллоиды имеют приоритет в поддержании КЩР».

CANAf J. и соавт. (2013, Барселона, Испания)

Проспективное исследование **ARISCAT (2462** больных общехирургического профиля, получавших какой-либо коллоид интраоперационно):

- объем переливаемых жидкостей достоверно выше у больных, получавших кристаллоиды (10 мл/кг/час против 8,8 мл/кг/час)
- средний объем коллоидов 7,5 мл/кг/час
- у 75,7% применяли ГЭК 130/04

Вывод:

- ✓ **не выявлено достоверных различий** в 30 и 90-дневной летальности;
- ✓ **в группе коллоидов выше склонность** к таким послеоперационным осложнениям, как ателектазы, респираторная инфекция, бронхоспазм, аритмии, сепсис, нарушение моторики ЖКТ, гипергликемия

Для обеспечения **«объемного»** замещения дефицита ОЦК также применяют **растворы желатины** (Гелофузин, В. Braun или Волюнтез, Юрия-Фарм). Как правило, их **сочетают с ГЕКами** в соотношении **1:1** для уменьшения негативного влияния ГЕКов на коагуляцию или формирование сгустка.



Волютенз® – единственный отечественный раствор 4% модифицированного желатина, растворенный в сбалансированном растворе (Рингер-ацетат).

Эритроциты:

- **используют для восстановления кислородно-транспортной функции** крови;
- **500 мл эритроцитарной массы** повышает гематокрит приблизительно на 3%;
- **продолжающееся кровотечение** или чрезмерное увеличение объема инфузионной терапии **снижают** ожидаемое **увеличение эритроцитов**.

Трансфузия СЗП

- ✓ **СЗП** –человеческая донорская плазма, сепарированная из цельной крови или полученная путем плазмафереза
- ✓ **СЗП** стала доступной с 1941 года и ее клиническое применение стабильно возрастает.
- ✓ **СЗП** содержит физиологические уровни всех плазменных белков- включая такие прокоагулянтные и ингибиторные компоненты коагуляционного каскада, как антитромбин.
- ✓ Активность факторов коагуляции зависит от их концентрации в крови донора
- ✓ **СЗП, в отличие от кристаллоидов, уменьшает проницаемость эндотелия.**

Показания к трансфузии:

- **наличие избыточной капиллярной кровоточивости тканей (коагулопатия),**
- **превышение нормы ПВ в 1,5 раза, АЧТВ в 2 раза,**
- **коррекция избыточной капиллярной кровоточивости (гиперфибринолиз),** вторичной по отношению к дефициту факторов свертывания при возмещении более 1 ОЦК (≈ 70 мл/кг) или когда ПВ, АЧТВ не могут быть получены своевременно,
- **немедленная реверсия терапии варфарином.**
- **коррекция известного дефицита факторов коагуляции,**
- **устойчивость к гепарину (дефицит АТ III).**

Н.В.! Каждая единица СЗП (250 мл) содержит 2-4 мг фибриногена в 1 мл

- ✓ **СЗП должна вводиться согласно АВО-совместимости из-за риска гемолиза при переливании несовместимой по АВО.**

Лечение потенциальной или явной коагулопатии включает:

- **визуальную оценку** операционного поля (наличие капиллярного кровотечения является признаком коагулопатии),
- **лабораторный мониторинг** коагулопатии (к-во тромбоцитов, Ht, Hb, фибриноген, АЧТВ каждый час),
- **для лечения избыточного фибринолиза** используют:
 - **транексамовую кислоту** (в начале доза 1,0 гр за 10 мин.в/в, дальнейшая инфузия-1,0гр. за 8 часов);
 - **апротинин** (от 50 до 600 тысяч МЕ ед в/в капельно в физиологическом растворе);
- **введение СЗП,**
- **введение криопреципитата,**
- **введение тромбоконцентрата,**
- при рефракторном кровотечении применяют искусственные факторы свертывания крови rFVIIa (Ново-Севен) или концентрат протромбинового комплекса (Октаплекс).

Трансфузия криопреципитата

- ***Криопреципитат*** – препарат плазмы крови, содержащий ее криоглобулиновую фракцию, выделенный из свежезаготовленной крови и сконцентрированный в объеме 10-20 мл.
- ***Содержит:*** фактор VIII –90 МЕ
фибриноген – 250 мг
фактор Виллебранда
фибронектин
Ig A, G
ингибиторы фибринолиза

Показания для введения: недостаток доступного концентрата фибриногена (ESA, 2014) для лечения гипофибриногенемии

Трансфузия тромбоцитов

- при наличии избыточного кровотечения трансфузия тромбоцитов, как правило, **не показана**, если их функция нормальная, а количество превышает **$100 \times 10^9 / \text{л}$** ;
- трансфузия тромбоцитов **может быть показана** при их относительно адекватном количестве, если известно или подозревается **ИХ дисфункция** (употребление антитромбоцитарных препаратов, кардиопульмональное шунтирование) на фоне капиллярного кровотечения;
- **определение потребности в трансфузии** при уровне их от 50×10^9 до $100 \times 10^9 / \text{л}$ основывается на наличии потенциальной дисфункции тромбоцитов, ожидаемого или продолжающегося кровотечения и риска кровотечения в определяемой полости(мозг, глаз).

Н.В.! Минимально допустимый уровень тромбоцитов
 $75\ 000 \times 10^9 / \text{л}$

**Согласно международным рекомендациям
2007 года (K.G.Alman, I.H. Wilson «Oxford Handbook of
Anesthesia»)**

- ✓ СЗП вводят **после** введения кристаллоидов, коллоидов и ЭМ. Соотношение между СЗП и ЭМ составляет **1:6**.
- ✓ СЗП вводится в дозе 10-15 мл/кг для восполнения факторов свертывания под контролем ПВ и АЧТВ, которые не должны превышать норму более, чем в 1,5 раза.
- ✓ И только с **2009 года** в военной медицине получает распространение **стратегия Damage control resuscitation** (институт хирургических исследований армии США, 2005)

*Использование стратегии **Damage control resuscitation** позволило снизить летальность после политравмы среди гражданского населения*

- *в 1 сутки - с **87,5%** до **26%***
- *в 30 сутки - с **57%** до **27%**.*

Не было увеличения смертности от СПОН среди пациентов, которым восполняли кровопотерю по этой схеме

(J. Duchesne и соавт., 2008;
J. Holcomb и соавт., 2006,2007, 2008;
M. Borgman и соавт., 2007)

Суть стратегии Damage control resuscitation сводится к изменению соотношения между СЗП и ЭМ до 1:1 или 1:1,5 и к раннему введению СЗП

Было доказано, что

- **раннее введение СЗП увеличивает прокоагулянтную активность и антитромботический потенциал крови** (P. Chowdhury и соавт., 2004; D. Bolliger и соавт., 2010; J. Roback и соавт., 2010)

- **смесь из 1 единицы**

ЭМ (250 мл)

СЗП (250 мл)

тромбомассы

имеет

Ht = 29%

к-во тромбоцитов

= 85·10⁹/мл

ПТИ= 62%

Это снижает риск коагуляционных нарушений и обеспечивает стабильный эффект

(K.Sihler, L. Napolitano, 2010; D. Shegovskikh и соавт., 2011)

- Нами с 90-х годов прошлого столетия активно разрабатывается и внедряется программа ИТТ, предусматривающая качественное и количественное восполнение дефицита ОЦК различными инфузионно-трансфузионными средами.
- В виде таблиц она была неоднократно опубликована в различных учебниках, руководствах, приказах МОЗ Украины.

Програма ИТТ (приказ МОЗ України №782 от 29.12. 2005)

Рівень	Об`єм крововтрати			Загальний об`єм трансфузії (у % до деф. ОЦК)	Інфузійно-трансфузійні середовища					
	Дефіцит ОЦК, %	% від маси тіла	Крово втрата (мл) для хворого масою тіла 70 кг		Криста лоїди (фізіол. р-н, р-н Рінгера, р-н, збалансо вані р-ни)	Колоїди		Еритроц итар на маса	Кріопр еци- пітат	Тром- бо концен трат
						Синте тичні	Натураль ні			
						ГЕК III-II	СЗП			
I	10-20	1-1,5	500,0-1000,0	200-300	10-15 мл/кг	10 мл/кг	-	-	-	-
II	21-30	1,5-2,0	1000,0-1500,0	200	10 мл/кг	10 мл/кг	5-10 мл/кг	5-10 мл/кг	до 5 доз	-
III	31-40	2,0-2,5	1500,0-2000,0	180	7 мл/кг	10 мл/кг	10-15 мл/кг	15-20 мл/кг	5-7 доз	-
IV	41-70	2,5-3,6	2500,0-3000,0	170	7-10 мл/кг	10-20 мл/кг	20-25 мл/кг або понад	До 30 мл/кг	до 10 доз	Вибірк ово 4-10 од.

- В Днепропетровской области **программа ИТТ** кровопотери во многом **соответствует стратегии «damage control resuscitation»** и активно применяется врачами анестезиологами, трансфузиологами, акушерами-гинекологами.
- Это подтверждается цифрами.

*Подводя итоги, хотелось бы
отметить, что **залогом** успешного
лечения кровопотери является
соблюдение при восполнении
соотношения между эритроцитами,
плазмой, тромбоцитами и
факторами свертывания плазмы
близкого к норме: **1:1:1***



***Благодарю
за внимание!***