



Барышев Б. А.

Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНFUЗИОННО-ТРАНСFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

■ Рассматривается объем и структура инфузионно-трансфузионных сред в зависимости от объема кровопотери и причин акушерских кровотечений: акушерская патология, нарушения биологического гемостаза или их сочетание.

■ Ключевые слова: акушерские кровотечения, инфузии, трансфузии, гемостаз, нарушения биологического гемостаза

Кровотечения во время беременности, родов и раннем послеродовом периоде являются одной из ведущих причин материнской смертности, составляя в среднем 20–25% [7, 8, 18, 20, 23, 25, 27]. В большей мере это относится к массивной кровопотере (более 25–30% ОЦК), обуславливающей развитие геморрагического шока.

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) акушерских кровотечений должна учитывать:

- волевические, реологические и гемостатические свойства крови и кислотно-основное состояние беременных;
- степень участия компенсаторно-приспособительных реакций на кровопотерю;
- влияние инфузионно-трансфузионных сред на волевические, реологические и гемостатические свойства крови и кислотно-основное состояние.

При не осложненном течении беременности к моменту родов волевические сдвиги выражаются гиперволевической гемодилюцией [6, 8, 18, 21, 25, 27]: прирост ОЦК 1000–1200 мл на 80% за счет ОЦП (800–850 мл) и на 20% за счет ОЦЭр (200–350 мл), гематокрит 30–35%. Реологические сдвиги проявляются повышением относительной вязкости крови, снижением КОД до 22 мм рт. ст., снижением осмолярности на 10 мосм/л (275–280 мосм/л), повышением агрегации эритроцитов. Повышается первичный и вторичный гемостаз. Развивается компенсированный метаболический ацидоз.

При течении беременности, осложненной гестозом, железодефицитной анемией, предлежанием плаценты, прирост ОЦК незначителен или отсутствует, КОД ниже 22 мм рт. ст., осмолярность ниже 275 мосм/л. Более выражено повышение относительной вязкости крови и агрегации эритроцитов. Нарушения гемостаза протекают по типу подострого или хронического ДВС-синдрома. Метаболический ацидоз уже декомпенсирован [6, 8, 18, 21, 25, 27].

Кровопотеря у беременных женщин и рожениц приводит в сочетании действие механизмы формирования приспособительных, компенсаторных и защитных реакций [4, 8, 27].

Наблюдающиеся во время беременности увеличение эластичности вен и уменьшение реакции на катехоламины снижает эффективность приспособительной реакции, компенсирующей кровопотерю до 10–15% ОЦК, за счет сужения емкостных и резистентных сосудов. Вторая приспособительная реакция — тахикардия; поддерживает адекватный минутный объем кровообращения. Эти реакции наступают при скорости кровопотери от 20 до 50 мл/мин. Третья реакция — гиперкоагуляция стремится уменьшить объем кровопотери.

Компенсаторная реакция в виде спазма прекапиллярных сфинктеров приводит к восполнению кровопотери от 10 до 20%

ОЦК за счет аутогемодилюции. В первые 2 часа в сосудистое русло из тканей поступает только вода и электролиты, а в последующие сутки еще и белки. Эта реакция наступает при скорости кровопотери до 20 мл/мин.

При массивной кровопотере (более 30% ОЦК) приспособительные и компенсаторные реакции не состоятельны.

Для восполнения кровопотери могут быть использованы 4 группы кровезаменителей (инфузионных сред): гемодинамические, электролитные, инфузионные антигипоксанты и переносчики кислорода.

Фармакологические свойства гемодинамических кровезаменителей представлены в таблице 1 [2].

Волемический эффект — отношение прироста ОЦК к объему введенного коллоида в процентах и его продолжительность устанавливается опытным путем на добровольцах. Волемический эффект, превышающий 100%, свидетельствует о перемещении жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

Улучшение реологии крови может быть свя-

зано с уменьшением относительной вязкости крови, повышением КОД, дезагрегацией эритроцитов и гемодилюцией. Каждые 500 мл коллоидов, внутривенно введенные в течение 15 мин, снижают гематокрит на 4–6%. При гемодилюционном снижении гематокрита менее 28% может развиваться гемодилюционная коагулопатия [2, 7, 10, 11].

Производные желатина (гелофузин, желатиноль) и полиэтиленгликоля (полиоксидин) не оказывают специфического ингибирующего воздействия на первичный и вторичный гемостаз, в то время как производные декстрана и гидроксиптилкрахмала (ГЭК) обладают таким действием. Декстраны уменьшают адгезивность тромбоцитов, снижают активность фактора Виллебранда, оказывают дезагрегантное действие, снижают активность коагуляционной части молекулы фактора VIII, блокируют молекулу фибриногена, увеличивают чувствительность фибринового сгустка к лизису плазмином, оказывают «силиконизирующий» эффект. Препараты ГЭК за счет «силиконизирующего» эффекта снижают адгезию и агрегацию тром-

Таблица 1

Фармакологические свойства кровезаменителей на основе желатина, декстрана, гидроксиптилкрахмала и полиэтиленгликоля

Кровезаменитель	Волемический эффект		Реологический эффект				Гемостатический эффект		Максимальная суточная доза, мл/кг
	%	Продолжительность, часов	ОВК (3,2–5,6)	КОД, мм рт. ст. (16,7–24,2)	Дезагрегация эритроцитов	Гемодилюция	Первичный гемостаз	Вторичный гемостаз	
Кровезаменители на основе желатина									
Желатиноль (20)*	60%	1–2	2,4–3,5	16,2–21,4	—	+	Не изменяет	Не изменяет	40
Гелофузин (30)*	100%	3–4	1,9	33,3	—	+	Не изменяет	Не изменяет	200
Кровезаменители на основе декстрана									
Полиглокин (60)*	120%	4–6	2,8–4,0	58,8	—	+	Заметно снижает	Заметно снижает	20
Реополиглокин (35)*	140%	3–4	4,0–5,5	90,0	+	+	Снижает	Снижает	12
Кровезаменители на основе гидроксиптилкрахмала									
Волювен 6% (130/0,4)**	100%	3–4	?	36,0	?	?	Снижает в высоких дозах	Снижает в высоких дозах	33
Волекам 6% (170/0,6)**	100%	3–4	3,0–3,6	41,0–54,0	+	+	Снижает	Снижает	33
НАЕС-стерил 6% (200/0,5)**	100%	3–4	1,4	36,0	+	+	Снижает	Снижает	33
Гемохес 6% (200/0,5)**	100%	3–4	1,9	25,0–30,0	+	+	Снижает	Снижает	33
Рефортан 6% (200/0,5)**	100%	3–4	1,4	28,0	+	+	Снижает	Снижает	20
НАЕС-стерил 10% (200/0,5)**	145%	3–4	2,5	68,0	+	+	Снижает	Снижает	20
Гемохес 10% (200/0,5)**	145%	3–4	3,7	60,0–80,0	+	+	Снижает	Снижает	20
Рефортан плюс 10% (200/0,5)**	145%	3–4	2,5	65,0	+	+	Снижает	Снижает	20
Стабизол (450/0,7)**	100%	6–8	3,0	18,0	—	+	Заметно снижает	Заметно снижает	20
Кровезаменители на основе полиэтиленгликоля									
Полиоксидин (20)*	?	?	?	32,0–37,0	?	+	Не изменяет	Не изменяет	30

* — молекулярная масса, килодальтон;

** — молекулярная масса, килодальтон/степень замещения.

боцитов, снижают активность факторов VIII и IX, антитромбина-III и фибриногена [2, 10]. Согласно инструкциям декстраны и ГЭК противопоказаны при тяжелых геморрагических диатезах [2].

Максимальная суточная доза для коллоидов различна [2,19]. Так, для гелофузина она составляет до 200 мл/кг массы тела, во Франции и Германии для 6% ГЭК с молекулярной массой/степенью замещения — 130000/0,4, 200000/0,5 — 33 мл/кг, а для 10% ГЭК 200000/0,5 и 450000/0,7 — 20 мл/кг. Введение максимальной суточной дозы 6% ГЭК (200000/0,5) в течение 4,5 часов для возмещения кровопотери увеличило на 20% число коагулопатических кровотечений и объем кровопотери на 25% [19].

Рецептура электролитных растворов определяет их свойства — осмолярность, изотоничность, ионность и резервную щелочность.

Каждые 500 мл изотонических электролитов, введенные внутривенно в течение 15 мин, вызывают 100%-ный волемический эффект. В течение последующих 15 мин 80% воды перемещается в интерстиций, а 20% воды остается в сосудистом русле, т. е. волемический эффект снижается со 100% до 20%. Вода введенного раствора глюкозы 5% распределяется уже между сосудистым руслом (7–10%), интерстициальным (28%) и внутриклеточным (65%) пространствами [27].

При беременности и кровопотере сдвиги кислотно-основного состояния в сторону компенсации или декомпенсированного метаболического ацидоза требуют включения в электролиты носителей резервной щелочности (гидрокарбоната, лактата и ацетата).

При акушерских кровотечениях показано применение изотонических, полиионных электролитов (рингер) с носителями резервной щелочности (рингер-ацетат).

Инфузионные антигипоксанты (мафусол, реамберин) восстанавливают клеточный метаболизм, активируя адаптацию клетки к недостатку кислорода за счет участия в цикле Кребса, способствуют утилизации жирных кислот и глюкозы клетками и нормализуют кислотно-основной и газовый состав крови [2]. Осмолярность мафусола составляет 410 мосм/л, а реамберина 346 мосм/л. При восполнении кровопотери мафусол можно вводить внутривенно или внутриартериально струйно до 3000 мл/сут, а реамберин лишь внутривенно капельно (3 мл/мин) и не более 800 мл/сут. За счет гиперосмолярности первоначальный волемический эффект мафусола превышает 100%. Следует учитывать повышения активности антитромбина III и выраженный дезагрегационный эффект на тромбоциты под влиянием мафусола [6] при лечении тромбоцитопенических и коа-

гулопатических кровотечений.

В настоящее время среди переносчиков газов крови выделяют естественные (эритроциты) и искусственные — отечественные растворы модифицированного гемоглобина (геленпол) и эмульсии перфторуглеродов (перфторан) [2, 8, 9, 12, 17].

Влияние перфторана на газотранспорт определяется увеличением кислородной емкости до 7 об.% и динамикой газообмена: суммарной поверхности газообмена и растворимости кислорода в среде. Суммарная поверхность газообмена при введении перфторана в дозе 10 мл/кг составляет 45000 м² при 3500 м² в 5 л крови при содержании эритроцитов 4,5·10¹²/л. Растворимость кислорода в среде перфторана увеличивается до 40 об.%. Это обусловлено образованием из частичек перфторорганических соединений кислородных каналов, проводимость кислорода по которым в 20–25 выше, чем в окружающей их плазме. Частицы перфторана (0,07 мкм), в отличие от эритроцитов (7 мкм), свободно проходят через спазмированные, частично тромбированные и сладжированные сосуды. Перфторан вызывает дезагрегацию тромбоцитов, снижает концентрацию фибриногена, активность фактора XIII и повышает фибринолитическую активность [15].

Немаловажное значение имеет обоснованное применение компонентов крови (трансфузионных сред) — эритроцитов (эритроцитной массы, эритроцитной массы с удаленным лейкоцитарным осадком, эритроцитной взвеси, эритроцитной взвеси с удаленным лейкоцитарным осадком, отмывтых эритроцитов, эритроцитной массы (взвеси), обедненной лейкоцитами, эритроцитной массы замороженной), свежезамороженной плазмы (СЗП) и концентрата тромбоцитов.

Выбор эритроцитной среды (ЭС) для замещения кровопотери зависит от ее состава и свойств [14, 24, 26, 29].

Основную и ведущую роль в кислородтранспортной функции донорских эритроцитов играет промежуточный компонент гликолиза — 2,3-дифосфоглицерат. Он исчезает из эритроцитов через 7 дней хранения в консерванте CPD или глюцир, через 10 дней — в консерванте CPDA-I и через 15 дней — в ресуспендирующем растворе SAGM. Это затрудняет диссоциацию оксигемоглобина и передачу кислорода тканям. Его содержание в донорских эритроцитах после переливания восстанавливается в кровотоке реципиента лишь через 12–24 часа. Это следует учитывать при замещении дефицита эритроцитов женщинам с выраженными проявлениями анемической гипоксии.

С первых часов хранения в эритроцитной массе спонтанно образуются агрегаты тромбоцитов. В течение суток в них включаются лейкоциты. Вокруг тромбоцитарно-лейкоцитар-

ных агрегатов формируются нити фибрина. В процессе последующего хранения число микроагрегатов размером от 4 до 200 мкм прогрессивно нарастает [5, 24, 29]. Переливание таких эритроцитов через стандартную систему ЛК с фильтром 170–200 мкм не предотвращает микротромбоэмболию сосудов легких и развитие респираторного дистресс-синдрома. Уменьшить число микроагрегатов можно двумя путями [10, 24, 29]. Первый — применять эритроциты с удаленным лейкотромбослоем или обедненные лейкоцитами (лейкофильтрованными), второй — использовать при переливании эритроцитов микроагрегатные фильтры.

Вместе с переливаемыми эритроцитами пациент получает и донорские лейкоциты, которые, являясь источником нежелательных иммунологических эффектов (фебрильных негемолитических реакций, респираторного дистресс-синдрома, иммуносупрессии и др.) и передачи клеточно-ассоциированных вирусных

инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др.), снижают эффективность лечения. Профилактика этих эффектов заключается в применении эритроцитарной массы (взвеси), обедненной лейкоцитами (лейкофильтрованной), где число лейкоцитов в дозе менее чем $1 < 10^6$ [4, 24, 26, 28, 29].

Гемостатический потенциал СЗП на момент переливания зависит от условий ее замораживания, хранения и размораживания [1, 22, 24, 29].

Замораживание СЗП согласно международным стандартам (ниже -30°C в течение не более 1 часа) не изменяет ее гемостатический потенциал. Использование для этих целей бытового морозильника (-18°C в течение 24 часов) приводит к значительному снижению ее гемостатического потенциала, вызванного потреблением факторов свертывания.

Стабильность ее гемостатического потенциала зависит и от условий хранения: 24 мес при

Таблица 2

Ориентировочный объем и структура инфузионно-трансфузионных сред в зависимости от объема акушерской кровопотери

Объем кровопотери		Трансфузионные среды											
мл	% ОЦК	Солевые растворы				Коллоиды				Альбумин 10%/20% (мл)	Эритроциты	Тромбоциты *	СЗП *
		мл	Неосложненное течение беременности к моменту родов	Осложненное течение беременности к моменту родов	мл	Неосложненное течение беременности к моменту родов	Осложненное течение беременности к моменту родов						
<750	<15	2000	Рингер Рингер-ацетат Мафусол Натрия хлорида 0,9%	Рингер Рингер-ацетат Мафусол Натрия хлорида 0,9%	—	—	—	—	—	—	—	—	—
750–1500	15–30	1500–2000	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	600–800	ГЭК Гелофузин Модежель Полиоксифумарин Полиоксидин	Гелофузин Модежель Полиоксифумарин ГЭК*	—	—	—	—	—	—
1500–2000	30–40	1500–2000	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	Рингер-ацетат Натрия гидрокарбонат Рингер Натрия хлорид 0,9%	800–1200	ГЭК 800 мл* Гелофузин Модежель Полиоксифумарин Полиоксидин	Гелофузин Модежель Полиоксидин	100–200/ 50–100	1 доза (250 мл) эритроцитов повышает Hb на 10 г/л	—	—	1000–1500	—
>2000	>40	1500–2000	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	Рингер-ацетат Натрия гидрокарбонат Рингер Натрия хлорид 0,9%	1200–1500	Гелофузин Модежель Полиоксидин	Гелофузин Модежель Полиоксидин	200–300/ 100–150	—	—	4–6 доз **	1500–2000	—

Примечание: ГЭК — гидроксэтилкрахмал 200 000/0,5.
* — если нет кровотечения, обусловленного острым ДВС синдромом.
** — доза содержит не менее $0,55 \times 10^{11}$ тромбоцитов.



Рис. Причины акушерских кровотечений

температуре ниже -30°C ; 12 мес от -25 до -30°C ; 3 мес от -18 до -25°C .

Размораживание СЗП методом теплообмена ($+37^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин) приводит к снижению активности фактора VIII, независимо от метода замораживания. Повышение температуры воды выше $+37^{\circ}\text{C}$ или спонтанное размораживание СЗП приводит к значительному снижению ее гемостатического потенциала.

К сожалению, концентрат тромбоцитов имеет ограниченный срок хранения (3–5 сут) и в подавляющем большинстве учреждений службы крови России нет его дежурного запаса.

Объем и структура инфузионно-трансфузионных сред зависит как от объема кровопотери (таблица 2), так и причин акушерских кровотечений (рисунок): акушерская патология; нарушения биологического гемостаза или их сочетанием [1, 7, 8, 10, 18, 20, 23, 27].

Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери, обусловленной только акушерской патологией и превышающей 30% ОЦК, может сопровождаться развитием гемодилуционной коагулопатии ($\text{Ht} < 28\%$). Если в качестве коллоидного гемодилуанта применялся гидроксиэтилкрахмал и/или декстран, можно ожидать их отрицательного воздействия на первичный и вторичный гемостаз. Присоединяется коагулопатическое кровотечение, требующее гемостатической терапии [1, 7].

Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери, обусловленной сочетанием акушерской патологии и острым ДВС-синдромом, должна исключать применение кровезаменителей, оказывающих прямое отрицательное воздействие на биологический гемостаз: мафусола, гидроксиэтилкрахмалов, декстранов, полиоксифумарина и перфторана. Из коллоидов предпочтение отдается гелофузину, в крайнем случае полиоксидину. Гемостатическая терапия кровотечений, обусловленных острым ДВС-синдромом, проводится согласно фазе процесса (II–IV) [1, 7, 10].

Литература

1. Барышев Б. А. Синдром ДВС // Интенсивная терапия угрожающих состояний.— Мед. изд.-во.— СПб., 2002.— С. 152–163.
2. Барышев Б. А. Кровезаменители. Справочник для врачей // СПб.: Человек, 2001.— 96 с.
3. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулушко Е. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.— 176 с.
4. Дуткевич И. Г. Патогенетическое обоснование принципов трансфузионной терапии острой кровопотери // Трансфузиология.— 2001.— № 5.— С. 30–41.
5. Вагнер Е. А., Заугольников В. С., Ортенберг Я. А., Гавровский В. М. Инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери // М.: Медицина, 1986.— 160 с.
6. Коньчева Е. А., Данаева С. Д., Сумская Г. Ф. и др. Состояние системы гемостаза у беременных с гестозом на фоне инфузионной терапии // Акуш. и гин.— 1997.— № 2.— С. 19–23.
7. Кровотечения при беременности и во время родов: клиника, принципы интенсивного лечения, профилактика // Метод. реком. (Лен. НИИ гематол. и перел. крови).— Л., 1984.— 29 с.
8. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абубакирова А. М., и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии // М.: Триада-Х, 2001.— 336 с.
9. Лебедзевич Ю. С., Колчиев А. И., Байбуз Д. А. Применение эмульсии перфторуглеродов для восполнения кровопотери во время беременности (экспер. исслед.) // Журнал акушерства и женских болезней.— 1999.— Т. XLVIII.— № 1.— С. 25–27.
10. Левченко Л. Б. Инфузионно-трансфузионная терапия при острой кровопотере // Трансфузиология.— 2002.— Т. 3.— № 1.— С. 6–23.
11. Левченко Л. Б. Нарушения гемостаза при гемодилуции, связанной с инфузионно-трансфузионной терапией // Автореферат дисс. канд. мед. наук.— СПб., 1995.— 16 с.
12. Литманович К. Ю., Солдатенков В. Е. Спорные и пока нерешенные вопросы применения перфторана при лечении острой кровопотери // Трансфузиология.— 2002.— Т. 3.— № 1.— С. 40–49.
13. Литманович К. Ю., Левченко Л. Б. Нарушение гемостаза при восполнении массивной кровопотери // Медицинские технологии.— 1995.— № 5.— С. 64–67.
14. О введении в действие отраслевого классификатора «Консервированная кровь человека и ее компоненты» // Приказ МЗ РФ, от 31.01.02 № 25.

15. *Панченко С. М.* Состояние системы гемокоагуляции после инфузий эмульсий перфторорганических соединений // Автореф. дисс. канд. мед. наук.— Л., 1990.— 28 с.
16. *Папаян Л. П., Барышев Б. А.* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — трагический срыв системы гемостаза // Трансфузиология.— 2001.— № 2.— С. 52–72.
17. Перфторан. Кровезаменитель с газотранспортной функцией // Инструкция для врачей клиник.— СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001.— 24 с.
18. Профилактика и лечение кровотечений в акушерстве и гинекологии // Методические рекомендации МЗ РФ М., 1997.— № 96/120.— 20 с.
19. Рандомизированные клинические испытания коллоидных плазмозамещающих растворов на основе модифицированной желатины и гидроксиптилкрахмала. Отечественный и зарубежный опыт их применения // Сборник статей.— Часть 1.— СПб, 2002.— 88 с.
20. *Релина М. А.* Кровотечения в акушерской практике // М.: Медицина, 1986.— 176 с.
21. *Савельева Г. М. и соавт.* Гемореология в акушерстве // М.: Медицина, 1986.— 224 с.
22. *Селиванов Е. А., Барышев Б. А., Кобылянская В. И., Андожская И. В., Куренкова В. В., Папаян Л. П.* Влияние методов замораживания и размораживания плазмы крови на активность прокоагулянтов и антитромбина III // Трансфузиология.— 2001.— № 4.— С. 61–66.
23. *Серов В. Н., Абубакирова А. М., Баранов И. И.* Современные подходы и новые технологии при профилактике и лечении кровопотери в акушерстве // Акуш. и гин.— 1998.— № 4.— С.44–47.
24. Техническое руководство американской ассоциации банков крови // 12-е изд.— Милан, Европейская школа трансфузионной медицины, 2000.— 1056 с.
25. Трансфузиологическая помощь при лечении острой массивной кровопотери у родильниц // Методические рекомендации МЗ РФ и ГИЦ РАМН.— М., 2000.— 20 с.
26. *Шевченко Ю. Л., Жибурт Е. Б.* Безопасное переливание крови: руководство для врачей // СПб.: Питер, 2000.— 232 с.
27. *Шифман Е. М., Тиканадзе А. Д., Варманов В. Я.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве // Петрозаводск: Изд-во Интел/Тек, 2001.— 304 с.
28. *Engelfriet C. P., Schwarts D. W. M., Mayr W. R. et al.* Universal leucocyte-depletion of blood components: cell concentrates and plasma // Vox Sanguinis (2001) 81.— P. 56–77.
29. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components // 7-th edition.— Strasborg.— Recommendation N R (95) 15.— Council of Europe, 2001.— 256 p.

CONTEMPORARY APPROACH TO INFUSION-TRANSFUSION THERAPY OF OBSTETRICS BLEEDINGS

Baryshev B. A.

■ **The summary:** Volume and structure of infusion-transfusion media in dependence on blood loss volume and obstetrics bleeding reasons are considered here: obstetrics pathology, disorders of biological hemostasis or their combination.

■ **Key words:** obstetrics bleedings, infusions, transfusions, hemostasis, disorders of biological hemostasis