**Рациональная инфузионная терапия у больных в критических состояниях.**

А.В. Бутров, А.Ю. Борисов, С.В. Галенко. РУДН, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва.

Одним из основных звеньев патогенеза многих критических состояний – острой кровопотери, сепсиса, шокового состояния различной этиологии и других – является гиповолемия. По признанию большинства исследователей и клиницистов, «нормальный внутрисосудистый объем – краеугольный камень жизнеобеспечения». Снижение объема циркулирующей крови влечет за собой выраженные нарушения микроциркуляции во внутренних органах. Циркуляторная недостаточность приводит к спланхнической ишемии с развитием синдрома кишечной недостаточности. Повреждается барьерная функция кишечника, что способствует бактериальной транслокации с развитием инфекционных осложнений и синдрома мультиорганной дисфункции [4, 8].

Последствия гиповолемии:

• неадекватный объем циркулирующей крови,

• тканевая гипоперфузия,

• клеточная гипоксия,

• активация патологических путей воспаления,

• ССВР,

• СПОН,

• смерть.

Таким образом, инфузионно-трасфузионная терапия – важный компонент лечения большинства критических состояний, необходимый для восстановления системной гемодинамики. Патогенетическая роль снижения ОЦК в развитии тяжелых нарушений гомеостаза предопределяет значение своевременной и адекватной коррекции волемических нарушений на исходы лечения больных в критическом состоянии. В этой связи, инфузионно-трансфузионной терапии принадлежит ведущая роль в восстановлении и поддержании адекватного гемодинамическим запросам объема циркулирующей крови, нормализации реологических свойств крови и водно-электролитного баланса. Риск усугубления органно-системных повреждений возрастает в условиях неадекватной инфузионно-трансфузионной терапии. Большинство осложнений являются результатом неспособности предотвратить развитие скрытой гиповолемии. Вместе с тем эффективность инфузионно-трансфузионной терапии во многом зависит от целенаправленного обоснования ее программы, характеристик инфузионных растворов, их фармакологических свойств и фармакокинетики [3, 13].

Основные направления инфузионной терапии:

• волюмокоррекция – восстановление адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК) и нормализация ее состава при кровопотере;

• гемореокоррекция – нормализация гомеостатических и реологических свойств крови;

• инфузионная регидратация – поддержание нормальной микро- и макроциркуляции (в частности, при клинически отчетливой дегидратации);

• нормализация электролитного баланса и кислотно-основного равновесия [4].

Как известно, существует три типа инфузионных сред для внутривенного введения: кристаллоиды, коллоиды и компоненты крови. Растворы кристаллоидов содержат воду и электролиты, бывают сбалансированными, гипертоническими и гипотоническими. Основные преимущества кристаллоидных растворов – низкая реактогеность, отсутствие влияния на функцию почек и иммунную систему, а также отсутствие значимого влияния на систему гемостаза. Растворы кристаллоидов, в особенности сбалансированные солевые растворы (Калия и магния аспарагинат, раствор Рингера, Гартмана, мафусол), корригируют электролитный баланс [2, 10]. Главным недостатком кристаллоидов является их быстрое перераспределение из сосудистого русла в межклеточное пространство: 75–80 % введенного препарата через один-два часа после инфузии оказывается в интерстиции. В связи со столь непродолжительным волемическим эффектом для поддержания ОЦК при изолированном применении солевых растворов требуется введение большого объема растворов, что чревато риском гиперволемии, развития отечного синдрома [11, 12]. Калий и магний аспарагинат (КМА), не содержащий глюкозы, тем не менее способствует проникновению калия и магния внутрь клетки для восстановления дефицита, закономерно возникающего при ишемии органов. Механизмы развития дефицита калия и магния в настоящее время хорошо изучены, к ним относятся гиперкатехоламинемия, гиперкортицизм и гиперальдестеронизм – закономерные реакции организма на любой стресс. Выведение калия с задержкой натрия – филогенетически закрепленный механизм удержания воды при кровопотере, гиповолемии. То же можно сказать и о дефиците магния, который, как и гипокалиемия, может быть спровоцирован экзогенным путем (прием мочегонных препаратов). Известно, что магний способствует нормализации внутриклеточного содержания калия и кальция и тем самым снижает тонус сосудов, предотвращает некроз клеток и их электрическую нестабильность. **Являясь физиологическим антагонистом кальция, магний способен оказывать реологическое действие, вызывать расширение сосудов, урежать пульс и тем самым также снижать потребление кислорода миокардом.** Отсутствие побочных реакций и противопоказаний позволяет использовать КМА для метаболического воздействия на ишемизированные органы, в частности миокард, предполагая ускоренное его заживление, антиаритмический эффект, умеренное гипотензивное и реологическое действие [7, 15]. К компонентам крови относят свежезамороженную плазму (СЗП) и раствор альбумина. По своему влиянию на систему гемостаза СЗП является оптимальной трансфузионной средой. Однако ряд свойств существенно ограничивают ее применение. В первую очередь это высокий риск переноса вирусных инфекций. Кроме того, плазма донора содержит антитела и лейкоциты, которые являются мощным фактором в развитии лейкоаглютинации и системной воспалительной реакции. Это приводит к генерализованному повреждению эндотелия, в первую очередь сосудов малого круга кровообращения [2]. На сегодняшний день общепризнанно, что переливание СЗП в клинической практике проводится только с целью предотвращения или восстановления гемостатических нарушений, связанных с дефицитом факторов свертывания крови [2, 3]. Многие проведенные клинические исследования послужили основанием для заключения, что растворы альбумина не могут служить средством первой очереди для коррекции гиповолемии. Альбумин в настоящее время следует рассматривать как препарат, имеющий свою «нишу», показания к трансфузиям альбумина сегодня можно свести лишь к необходимости коррекции выраженной гипоальбуминемии.

Кроме того, использование альбумина и СЗП ограничивается их высокой стоимостью, на порядок и более превышающей стоимость современных синтетических коллоидных плазмозаменителей [8, 9]. К искусственным коллоидным растворам относятся декстраны, производные желатина и гидроксиэтилированные крахмалы. **Декстран** – водорастворимый высокомолекулярный полисахарид. Плазмозамещающие средства на основе декстрана делят на две основные группы: низкомолекулярные декстраны и среднемолекулярные декстраны. Последние вызывают объемный эффект до 130 % продолжительностью 4–6 часов. Низкомолекулярные декстраны вызывают объемный эффект до 175 % продолжительностью 3–4 часа. Основная проблема при использовании в качестве объемозамещающих средств на основе декстрана, помимо сравнительно высокой реактогенности, заключается в их узком терапевтическом окне. Применение больших объемов растворов декстрана способствует пролонгированию состояния гипокоагуляции за счет их гепариноподобного действия, может привести к блокаде РЭС и к возникновению «декстранового ожога почки». Передозировка растворов на основе декстрана может привести к различным патологическим изменениям со стороны легких; дегидратации тканей; почечной недостаточности; патологическим интра- и послеоперационным кровотечениям [14]. **Желатины** являются полипептидами, получаемыми из коллагена крупного рогатого скота, и классифицируются по принципу разницы получения растворов (оксижелатины, растворы связанного с мочевиной желатина и растворы жидкого модифицированного желатина). Растворы на основе желатинов являются наименее токсичными, могут применяться у больных с патологией почек. Производные желатина увеличивают объем плазмы на 100 %, но этот эффект непродолжителен и составляет 3–4 часа [5, 8]. **ГЭК.** За последнее десятилетие во многих странах мира класс коллоидных плазмозамещающих средств на основе **гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК)** занял лидирующее положение. Целевая разработка и введение в медицинскую практику коллоидных растворов ГЭК открыли новые возможности решения существующих в практике проблем. ГЭК представляет собой высокомолекулярную субстанцию, состоящую из полимеризованных остатков глюкозы. Исходным сырьем для получения ГЭК служат крахмал из клубней картофеля, а также зерна различных сортов кукурузы, пшеницы и риса. ГЭК из картофеля, а также из зерен кукурузы восковой спелости, наряду с линейными цепями амилозы, содержит фракцию разветвленного амилопектина. Высокое содержание амилопектина в крахмале картофеля (75–80 %), а также в крахмале кукурузы восковой спелости (свыше 95 %) позволяет применять их после гидроксиэтилирования в качестве сырья для приготовления плазмозамещающих препаратов [3, 8]. При сопоставлении с коллоидными плазмозамещающими растворами, произведенными из сырья иного происхождения (альбумин, декстран, желатин), выявляются особенности и преимущества коллоидных растворов на основе ГЭК. В первую очередь это касается безопасности применения и исключительно низкой частоты побочных реакций, что обусловлено структурным сходством молекул ГЭК и гликогена. Растворы ГЭК значительно реже, чем растворы желатина и декстрана, вызывают аллергические реакции. При применении растворов ГЭК не зарегистрированы также и другие нежелательные реакции, возникающие при применении других средств инфузионной терапии: не выявлено повышения уровня гистамина, возникающего при прямом введении растворов желатина, не установлено появление реакций антиген-антитело, характерных для растворов декстрана [2, 14]. Основными параметрами, отражающими физико-химические свойства препаратов на основе ГЭК, являются: **MМ – молекулярная масса; MS – молекулярное замещение; DS – степень замещения.** Растворы гидроксиэтилированного крахмала – полидисперсные и содержат молекулы различной массы. Чем больше молекулярная масса, например 200–450 тыс. Д, и степень замещенности (от 0,5 до 0,7), тем дольше препарат будет оставаться в просвете сосуда. Препараты со средней молекулярной массой 200 тыс. Д и степенью замещения 0,5 отнесены к фармакологической группе «Pentastarch», а препараты с высокой молекулярной массой 450 тыс. Д и степенью замещения 0,7 – к фармакологической группе «Hetastarch», в которой следует выделить Стабизол. Данное обстоятельство следует учитывать при выборе конкретного препарата на основе ГЭК для проведения целенаправленной инфузионной терапии. Средневесовое значение молекулярного веса (Mw) рассчитывается из весовой доли отдельных видов молекул и их молекулярных весов. Mw Стабизола составляет 450 тыс. Д. Чем ниже молекулярный вес и чем больше в полидисперсном препарате находится низкомолекулярных фракций, тем выше коллоидно-онкотическое давление (КОД). КОД Стабизола равен 18 мм рт. ст. Очень важно, что при эффективных значениях КОД Стабизол обладает высокой молекулярной массой, что и предопределяет преимущества его использования перед альбумином, плазмой и декстранами в условиях повышенной проницаемости эндотелия. Растворы гидроксиэтилированного крахмала способны «запечатывать» поры в эндотелии, появляющиеся при разных формах его повреждения [2, 6]. Растворы гидроксиэтилированного крахмала обычно оказывают влияние на объем внутрисосудистой жидкости в течение 24 часов, Стабизол – в течение 30 часов. Основной путь выведения – почечная экскреция. Полимеры ГЭК молекулярной массой менее 59 КД практически сразу удаляются из крови путем клубочковой фильтрации. Почечная элиминация путем фильтрации продолжается и после гидролиза более крупных фрагментов на более мелкие. Онкотическое давление, создаваемое растворами ГЭК, не влияет на ток через крупные поры, а затрагивает в основном ток через мелкие поры, которых в капиллярах большинство [6, 9]. Клинические наблюдения позволяют предположить, что, в дополнение к свойствам идеального восполнения объема, Стабизол еще имеет и фармакологические свойства:

1) в противоположность свежезамороженной плазме и растворам кристаллоидов может уменьшать «капиллярную утечку» и отек тканей;

2) в условиях ишемически реперфузионного повреждения Стабизол снижает степень повреждения легких и внутренних органов, а также выброс ксантиноксидазы. При гиповолемическом шоке инфузионная терапия с применением Стабизола снижает частоту развития отека легких по сравнению с применением альбумина и физиологического раствора хлорида натрия;

3) Стабизол снижает концентрацию циркулирующего фактора VIII и ингибирует выброс фактора Виллебрандта из эндотелиальных клеток. Это позволяет предположить, что Стабизол способен ингибировать экспрессию Р-селектина и активацию клеток эндотелия. Поскольку взаимодействие лейкоцитов и эндотелия определяет трансэндотелиальный выход и тканевую инфильтрацию лейкоцитами, влияние на этот патогенетический механизм может уменьшить выраженность повреждения тканей при многих критических состояниях. Это, по-видимому, может играть важную роль у больных с исходно низкими концентрациями факторов свертывания, где надежный гемостаз абсолютно необходим. Тщательный клинический анализ использования Стабизола в интенсивной терапии показал следующие его качества:

• он высоко эффективен при гиповолемии и шоке за счет нормализации гемодинамики, микроциркуляции, улучшения доставки и потребления кислорода органами и тканями, восстановления порозных стенок капилляров;

• эффективно и в достаточной мере улучшает реологические свойства крови – снижает показатель гематокрита, уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов, препятствует агрегации эритроцитов;

• в связи с разрешенными высокими дозировками (до 20 мл/кг веса тела в сутки для 6 % раствора) позволяет отказаться от применения других коллоидов;

• в применяемых дозировках не оказывает влияния на систему гемокоагуляции;

• позволяет полностью отказаться и/или резко сократить использование препаратов донорской крови, сопутствующую медикаментозную терапию;

• практически не вызывает побочных и аллергических реакций и обладает хорошей переносимостью [9].

Первые 10–20 мл раствора следует вводить медленно и при строгом контроле за состоянием пациентов. Суточная доза и скорость вливания зависят от размеров потери крови и значения гематокрита. Продолжительность и масштабы терапии зависят от продолжительности и масштабов гиповолемии. При замещении объема крови среднесуточная доза составляет, как правило, 500–1000 мл. При отсутствии острой экстренной ситуации рекомендуемая продолжительность вливания составляет не менее 30 минут на 500 мл Стабизола [9]. Стабизол в подавляющем большинстве случаев способен обеспечить в более экономичном варианте терапию острых критических состояний. Накапливающийся клинический опыт свидетельствует о том, что при некоторых патологических состояниях применение растворов ГЭК оказывается предпочтительней в сравнении с введением других коллоидных растворов [5]. На большом клиническом отечественном и зарубежном опыте показано, что при оказании помощи больным в палатах интенсивной терапии повседневное применение растворов ГЭК обеспечивает высокую эффективность и предсказуемость инфузионно-трансфузионной терапии, сокращение использования инфузионно-трансфузионных сред, ограничение применения препаратов крови, многократное сокращение вводимых объемов свежезамороженной плазмы и эритроцитной массы и, как следствие – значительное сокращение стоимости лечения в расчете на одного пациента [1, 4]. Полученные данные позволяют считать, что Стабизол может применяться для восполнения кровопотери и является высокоэффективным средством. Вызываемая его введением гемодилюция сохраняется в течение первых суток после операции, не приводя к существенному снижению гемокоагуляционного потенциала и увеличению риска геморрагических осложнений, а снижение агрегации тромбоцитов способствует ликвидации их относительного дефицита и нормализации агрегационных свойств эритроцитов. Кроме того, именно гемодилюция оказывает профилактическое действие в плане послеоперационной анемии и гипопротеинемии, как прямое, так и опосредованное через улучшение микроциркуляции и снижение интерстициального отека тканей. В силу этих же причин при замещении кровопотери Стабизолом отмечается более благоприятное течение послеоперационного периода. Таким образом, основные положительные свойства Стабизола можно представить следуюим образом:

• быстрое восполнение утраченного объема крови за счет внутрисосудистого пространства распределения (отсутствие отеков при больших дозах введения);

• стойкий волемический эффект;

• 100 %-ный достигаемый объем относительно введенного объема жидкости;

• высокая стабильность изоонкотического коллоидно-осмотического давления;

• реологический эффект, по действию сравнимый с введением пентоксифиллина;

• продолжительность действия – более 30 часов;

• отсутствие прямого высвобождения гистамина;

• низкий процент инциденции анафилактоидных реакций и тяжелых реакций несовместимости;

• отсутствие влияния на функции органов;

• длительный срок хранения [9].

Обширный клинический опыт, накопленный в последние годы, позволяет сделать вывод, что при критических состояниях, которые сопровождаются генерализованным повреждением эндотелия и снижением онкотического давления плазмы, оптимальными в программе инфузионной терапии являются растворы гидроксиэтилированного крахмала различной концентрации и молекулярной массы. В настоящее время Стабизол успешно применяется во многих областях хирургии, является необходимым компонентом в составе инфузионно-трансфузионной терапии при оперативных вмешательствах, сопровождающихся массивной кровопотерей (абдоминальное родоразрешение, операции эндопротезирования тазобедренного сустава, обширные вмешательства на органах брюшной полости), благодаря своим гемодинамическим и волемическим эффектам. Инфузионная терапия должна быть индивидуальной, комплексной и включать как коллоидные, так и кристаллоидные растворы в зависимости от конкретных задач.

Литература

1. Буланов С.А., Городецкий В.М., Шулутко Е.М. Коллоидные объемозамещающие растворы и гемостаз // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. 1999.

2. Молчанов И.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М. Некоторые аспекты безопасности инфузионной терапии // Клиническая анестезиология и реаниматология. 2004.

3. Шестопалов А.Е., Бакеев Р.Ф. Современные аспекты объемозамещающей терапии острой кровопотери у раненых // Актуальные вопросы интенсивной терапии. 2001. № 8–9.

4. Яковлева Ю.В., Цареградская А.Ю., Шилова Н.Л. и др. Препараты гидроксиэтилкрахмала в инфузионной терапии гиповолемии различной этиологии. Материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию ЦКБ № 2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД», 2004.

5. Шилова Н.Л., Борисов А.Ю., Бутров А.В. Оптимизация инфузионной терапии при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Новости анестезиологии и реаниматологии (медицина критических состояний). 2005. № 1.

6. Руденко М.И. Замещение операционной кровопотери рефортаном и стабизолом // Новости анестезиологии и реаниматологии (медицина критических состояний). 2005. № 4.

7. Семиголовский Н.Ю. Применение калий-магний аспарагината в интенсивной терапии больных острым инфарктом миокарда // Новости анестезиологии и реаниматологии (медицина критических состояний). 2003. № 4.

8. Бутров А.В., Борисов А.Ю. Современные синтетические коллоидные плазмозамещающие растворы в интенсивной терапии острой кровопотери // Консилиум медикум (гастроэнтерология/хирургия). 2005. Т. 7. № 6.

9. Серов В.Н., Баранов И.И. Растворы гидроксиэтилированного крахмала в акушерско-гинекологической практике // РМЖ. 2006. Т. 14. № 1.

10. Инглиш В.А., Инглиш Р.Е., Уилсон И.Г. Инфузионная терапия в периоперационном периоде // Update in Anaestesia. 2006. № 12.

11. Hwang G., Marota J.A. Anesthesia for abdominal surgery // Hurford W. E., Bailin M. T., Dawison J. K., Haspel K. L., Rosow C., eds. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

12. Tonnesen A.S. Crystalloids and colloids. In: Miller R.D., ed. Anesthesia, 3rd edn. New York: Churchill Livingstone, 1990.

13. Boldt J. Fluid management of patients undergoing abdominal surgery – more questions than answers // European Journal of Anaesthesiology 2006.

14. Ragaller M.J.R, Theilen H., Koch T. Volume Replacement in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Journal of the American Society of Nephrology, 2001. Volume 12.

15. Lobo D.N., Dube M.G., Neal K.R., Allison S.P., Rowlands B.J. Perioperative fluid and electrolyte management: a survey of consultant surgeons in the UK. Ann R Coil Surg Engl 2002.