



Кровосберегающие технологии в хирургии: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев

Адрес для переписки: Игорь Николаевич Пасечник, pasigor@yandex.ru

Актуальной проблемой современной хирургии является восполнение кровопотери в периоперационном периоде. В настоящий момент сформировалась концепция бескровной хирургии, предусматривающая широкое использование кровосберегающих технологий. Выбор методики кровосбережения определяется целым рядом факторов: состоянием больного, экстренностью ситуации, локализацией операции, ресурсами клиники. Наряду с распространенными методами ограничения кровопотери рассматривается возможность использования терлипессина в качестве компонента кровосберегающих технологий. Описывается механизм действия терлипессина и сферы его применения. Подчеркивается, что максимальный эффект кровосбережения может быть достигнут при комбинации различных методов.

Ключевые слова: кровосберегающие технологии, анемия, терлипессин

Одной из наиболее обсуждаемых тем в хирургической клинике является проблема восполнения кровопотери в периоперационном периоде. Коррекция кровопотери у хирургических больных зачастую осложняется наличием исходной анемии. Анемия до операции ассоциируется с ростом количества осложнений в послеоперационном периоде и уровня летальности. Результаты многоцентрового исследования, проведенного на более чем 300 тыс. больных, перенесших хирургические вмешательства, показывают, что

даже незначительное отклонение гематокрита повышает 30-дневную летальность и количество кардиологических осложнений. На 1% снижения гематокрита приходится увеличение числа осложнений на 1,6% [1]. Возникновение анемии после хирургических вмешательств также ассоциируется с высоким числом осложнений, в том числе пневмоний и послеоперационного делирия [2, 3]. Наряду с этим переливание компонентов крови во время операции обуславливает рост числа инфекционных осложнений и сроков госпитализации [4].

Наши представления о кровезамещении в последние десятилетия претерпели существенные изменения. Многие врачи еще помнят принцип восполнения кровопотери «капля за каплей» или рекомендации по переливанию крови с целью стимуляции иммунитета. Однако достижения биохимии, патофизиологии и клинической медицины значительно ограничили показания, а в ряде случаев позволили вообще отказаться от переливания крови и ее компонентов [5]. Эволюцию взглядов на переливание крови лучше всего отражает высказывание французского профессора А. Castaigne: «В 1970 г. кровь была волшебным спасающим средством, в 1980 г. она стала убийцей, с 1991 г. мы знаем, что ни одно переливание крови не бывает безопасным».

В настоящее время проблемы замещения кровопотери у хирургических больных обусловлены целым рядом факторов. Прежде всего это дефицит компонентов крови, который из года в год только усугубляется. Наглядным подтверждением тому являются объявления на дверях медицинских учреждений и призывы в средствах массовой информации с просьбой сдать кровь. Кроме того, при переливании эритроцитарной массы имеется опасность возникновения различных трансфузиологических реакций в связи с несовместимостью по эритроцитарным антигенам и ре-



зус-фактору. Спектр осложнений может варьировать от повышения температуры тела до возникновения гемолитических реакций.

При переливании компонентов крови также возможна передача инфекции: вирусов гепатита В и С, вируса иммунодефицита, цитомегаловируса, вируса простого герпеса и др. [6].

Любое переливание компонентов крови сопровождается иммунологической реакцией различной степени выраженности. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показали, что переливание крови оказывает влияние как на В-, так и на Т-лимфоциты. Установлено, что иммунные нарушения могут возникать даже после переливания одной дозы эритроцитарной массы или плазмы и длиться до 60 дней [6, 7].

Стоит отметить, что перелитые эритроцитарные препараты не в должной мере повышают кислородотранспортную функцию крови, поскольку при хранении в эритроцитах снижается уровень 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), что ведет к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина и ухудшению отдачи кислорода эритроцитами. Для восстановления уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах требуется более суток [8].

Имеются также определенные религиозные ограничения при переливании крови – члены известной общины отказываются от донорской крови и ее компонентов, ссылаясь на формализованное толкование Библии. Приходится сталкиваться и с юридическими проблемами, когда больные и их родственники, напуганные тенденциозными публикациями в средствах массовой информации, пытаются связать осложнения основного заболевания с компонентным переливанием крови.

Учитывая существующие проблемы, связанные с гемотрансфузиями, можно отметить, что за несколько десятилетий известное высказывание: «...Борьба с кровопотерей всегда была и будет важнейшей задачей хирургии...», принадлежащее академику А.Н. Бакулеву, стало актуальным по меньшей мере еще и для анестезиологии-реаниматологии.

В настоящий момент с учетом реалий и переосмысления возможностей кровезамещения сформиро-

валась так называемая концепция бескровной хирургии. Она предусматривает рациональное использование методик кровосбережения у хирургических больных. Кровосберегающие технологии представляют собой методы, позволяющие уменьшить объем восполняемой кровопотери или компенсировать ее за счет собственной крови пациента. В литературе нет четких рекомендаций о том, какие методы кровосбережения должны использоваться при той или иной патологии. В известной мере выбор кровосберегающих технологий зависит от предпочтения врача и возможностей клиники. Вместе с тем ряд методик кровосбережения, а также показания и противопоказания описаны в приказе Минздрава России № 183 от 1 апреля 2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». Он содержит рекомендации по дооперационной заготовке аутоэритроцитов, нормоволемической и гиперволемической гемодилюции, а также интраоперационной аппаратной реинфузии крови.

Технологии кровосбережения используются на всех этапах периоперационного периода. Безусловно, у каждого метода есть свои показания и противопоказания, определенные ограничения, зависящие от области операции, состояния больного, экстренности хирургического вмешательства. Кроме того, возможна комбинация различных методов. Эффективность кровосбережения зависит от командной работы врачей нескольких специальностей: хирургов, анестезиологов-реаниматологов и трансфузиологов.

Условно кровосберегающие технологии можно разделить по времени их использования: до, во время и после операции.

К дооперационным методикам относятся заготовка аутоэритроцитов, коррекция факторов системы гемостаза, оптимизация антикоагулянтной терапии, а также стимуляция гемопоэза.

При заготовке аутокрови донором является сам пациент. Обычно однократно эксфузируют около 450 мл крови, промежутки времени между ее изъятиями составляют от че-

тырех до десяти дней. Чаще всего заготовка аутокрови выполняется еженедельно, а промежутки между последней эксфузией и операцией составляет не менее трех суток.

При аутогенной гемотрансфузии исключаются реакции, связанные с переливанием несовместимой крови, инфицирование, иммунологическое действие. Имеются психологические преимущества для больного (используется собственная, а не чужая кровь). Однако есть ограничения и ряд противопоказаний: анемия (гемоглобин не ниже 110 г/л, гематокрит не ниже 33%) и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. К недостаткам также относят высокую частоту невосребованности заготовленной аутокрови, которая достигает 50%.

Важным компонентом концепции бескровной хирургии является коррекция нарушений гемостаза, которая необходима при выявлении отклонений в гемокоагуляционных тестах. Кроме того, актуальна оптимизация использования антикоагулянтов. На смену гепаринам – нефракционированному и низкомолекулярным – приходят новые антикоагулянты, зарегистрированные в России. Это прямой ингибитор тромбина – дабигатран этексилат (Прадакса) и прямой ингибитор активированного фактора X – ривароксабан (Ксарелто). К примеру, в травматологии они назначаются после оперативного вмешательства, и соответственно кровоточивость тканей во время операции не увеличивается.

До операции эффективна также стимуляция гемопоэза, для чего назначают эритропоэтины (Эпоэтим, Эпрекс). В настоящее время их получают с помощью методов генной инженерии. Рекомбинантный эритропоэтин является синтетическим аналогом естественного гормона человека и аналогично эндогенному стимулирует эритропоэз. Обычно для полноценного эритропоэза эритропоэтин комбинируют с препаратами железа. Это позволяет увеличить количество эритроцитов в предоперационном периоде [9, 10].

Методы кровосбережения операционного этапа условно можно разде-

реаниматология



лить на методы, которые применяют анестезиологи-реаниматологи, и методы, используемые хирургами. К анестезиологическим методам относят прежде всего острую нормоволемическую гемодилюцию. Принцип заключается в заборе у больного непосредственно перед операцией части его крови и замещении этого объема кровезаменителями. При этом объем циркулирующей крови остается прежним. Важно подчеркнуть, что постгемодилюционный уровень гемоглобина должен быть не ниже 90–100 г/л, а уровень гематокрита – не ниже 28%. Этот уровень эритроцитов вполне достаточен для нормального транспорта кислорода. Хотя объем кровопотери во время операции остается прежним, в условиях гемодилюции больной теряет меньше собственных эритроцитов, поскольку кровопотеря идет в значительной степени за счет введенного плазмозаменителя. У метода острой нормоволемической гемодилюции есть определенные ограничения: его не рекомендуется использовать у пациентов с анемией, сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями органов дыхания. Кроме того, неожиданная потеря крови в ходе операции может обернуться гиповолемией, падением сердечного выброса и декомпенсацией кровообращения. Это состояние усугубляется исходной гемодилюцией. Для гемодилюции традиционно использовались препараты гидроксипропилкрахмала. Однако в последние два года отношение к ним радикально изменилось как в США, так и в Европе. Профессиональные организации наложили ряд ограничений на применение этих растворов из-за риска развития почечного повреждения, требующего проведения почечной заместительной терапии, и увеличения летальности у больных в критических состояниях [11]. При плановых хирургических вмешательствах тоже имеются серьезные ограничения. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендует отказаться от препаратов гидроксипропилкрахмала при первых признаках нарушения гемостаза

во время операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения.

С целью кровосбережения достаточно давно используются препараты, ингибирующие фибринолиз: апротинин, эpsilon-аминокапроновая кислота и транексамовая кислота. Применение апротинина ограничено, поскольку было доказано, что его назначение увеличивает риск тромботических осложнений и смертельных исходов [12]. Использование epsilon-аминокапроновой кислоты и транексамовой кислоты основано на их способности обратимо связываться с плазминогеном, тем самым блокируя его связь с фибрином и последующий фибринолиз. Эффективность транексамовой кислоты при этом в восемь раз выше, чем epsilon-аминокапроновой [13].

Имеются многочисленные работы, демонстрирующие, что назначение транексамовой кислоты сопровождается уменьшением кровопотери и потребностей в переливании компонентов крови. Эффект доказан при сердечно-сосудистых операциях, трансплантации печени, торакальных вмешательствах, протезировании крупных суставов, урологических и гинекологических вмешательствах, при травмах [14, 15]. Действительно, при операциях на легких, почках, предстательной железе и матке имеется патофизиологическая составляющая применения транексамовой кислоты – эти органы содержат повышенное количество активаторов плазминогена. Избыточная кровоточивость во время оперативного вмешательства, да и после операции, может быть усугублена назначением ингибиторов фибринолиза. В других случаях, применяя ингибиторы фибринолиза, можно потенциально увеличить риск тромботических осложнений. На практике для профилактики тромбоэмболических осложнений широко используется перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, в том числе и с целью активации эндогенного фибринолиза [16]. По этой причине во всех работах, посвященных применению транексамовой кислоты, красной нитью проходит мысль о ее

небезопасности в отношении тромботических осложнений. В этом отношении представляют интерес результаты недавно опубликованного кумулятивного метаанализа [17]. Авторы делают вывод, что влияние транексамовой кислоты на тромбоэмболические осложнения и летальность до конца не изучено, требуется проведение дальнейших исследований.

Перспективным методом кровосбережения является реинфузия крови из области операции во время хирургического вмешательства или в послеоперационном периоде. При этом собранную кровь подвергают предварительной обработке: фильтруют, центрифугируют и отделяют плазму от эритроцитов, которые затем отмывают и возвращают больному. Однако больному возвращается только 50% собранных эритроцитов, остальные подвергаются гемолизу или теряются по другим причинам. Самыми совершенными аппаратами для реинфузии являются так называемые сел-сейверы (cell saver). Однако значительная стоимость этих аппаратов и необходимого расходного материала ограничивает их широкое применение. Обычно они используются при предполагаемой кровопотере более одного литра. Кроме того, реинфузия крови невозможна при попадании в рану кишечного содержимого, гноя или иных примесей.

Управляемая гипотензия с помощью фармакологических препаратов также позволяет уменьшить кровопотерю. Однако подобное воздействие вовлекает в процесс практически всю сосудистую систему больного, в результате чего возможны существенные проблемы с гемодинамикой и микроциркуляцией, особенно у пожилых пациентов и больных с сопутствующей патологией в виде ишемической болезни сердца или гипертонической болезни [9].

К хирургическим методам кровосбережения относят: рациональную программу операции, использование малоинвазивных методов вмешательства, гемостатические инструменты (лазерный скальпель, аргонный коагулятор и др.), блокаду сосудов до рассечения, клипи-



рование сосудов, предварительную эмболизацию артерий и различные местные гемостатики [18].

В послеоперационном периоде важным является ограничение количества проб для анализов, рациональная антикоагулянтная терапия.

К новым методам кровосбережения во время хирургических вмешательств, которые находят все большее распространение, относится использование терлипрессина. В России этот препарат доступен под названием Реместип («Ферринг Фармасетикалз»). Терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) – синтетический аналог гормона задней доли гипофиза – вазопрессина. От вазопрессина терлипрессин отличается тремя дополнительными глициновыми остатками, соединенными с N-концом молекулы, и замещением в восьмой позиции аргинина лизином [19].

В организме человека после отщепления глициновых остатков терлипрессин превращается в биологически активный лизин-вазопрессин, его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 120 минут. Расщепление терлипрессина практически полностью осуществляется посредством метаболического преобразования эндопептидазами, почками выделяется около 1% препарата. Фармакологическое действие терлипрессина проявляется сосудосуживающим эффектом артериол, венул и вен висцеральных органов, что приводит к уменьшению их кровоснабжения, в том числе и к снижению портального кровотока и портального давления. Описанные эффекты связаны в основном с воздействием метаболитов терлипрессина на тип V_{1A} вазопрессиновых рецепторов. Изменение химической структуры вазопрессина привело к увеличению длительности действия препарата и уменьшению побочных эффектов. Это позволяет вводить его болюсно, а не в виде длительной внутривенной инфузии [20].

Назначение терлипрессина включено в стандартные схемы лечения больных с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода при портальной гипертензии. Было доказано, что введение терлипрес-

Таблица. Перечень онкологических операций, при которых возможно применение терлипрессина (препарат Реместип)

Локализация опухоли	Заболевание	Характер хирургического вмешательства
Матка, яичники	Рак яичников, рак шейки матки	Экстирпация матки с придатками, операция Вертгейма
Печень	Первичный гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак	Экономные (сегментэктомии) и обширные резекции печени
Желудок	Рак желудка	Субтотальная резекция желудка, гастрэктомия
Кишка	Рак кишки	Дистальная резекция сигмовидной кишки, сегментарная резекция сигмовидной кишки, левосторонняя гемиколэктомия, резекция поперечной ободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия

сина сопровождается уменьшением потребности в гемотрансфузиях у этой категории больных, кроме того, достоверно снижалась летальность. Таким образом, у хирургических больных с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода был установлен кровосберегающий эффект терлипрессина [21]. Имеются данные о применении терлипрессина во время трансплантации печени у больных с хронической печеночной недостаточностью в терминальной стадии. Внутривенное введение терлипрессина сопровождалось стабилизацией артериального давления и возрастанием общего сосудистого сопротивления на фоне уменьшения портального давления. Важно заметить, что уровень лактата не отличался от показателей контрольной группы, что свидетельствовало о достаточном уровне оксигенации тканей [22].

Интерес хирургов к терлипрессину вызван его способностью уменьшать интенсивность кровоснабжения в органах брюшной полости и малого таза, что сокращает объем кровопотери при проведении хирургических манипуляций. При этом кровопотеря уменьшается как за счет снижения кровоснабжения, так и за счет улучшения условий оперирования («сухое поле»). Здесь важна хорошая управляемость препарата и возможность достигать заданных хронометрических показателей действия лекарственного средства. Немаловажными являются и данные, полученные при пересадке печени: введение терли-

прессина не сопровождалось увеличением лактата, а значит, ткани не страдали от недостатка кислорода в условиях вазоконстрикции.

В работе В.В. Барина и соавт. были проанализированы возможные оперативные вмешательства, где кровосберегающий эффект терлипрессина наиболее демонстративен (таблица) [23].

К преимуществам терлипрессина стоит отнести возможность его применения как в плановой, так и экстренной хирургии. При этом назначение препарата не требует специальной подготовки пациента. Кроме того, введение терлипрессина сопровождается стабилизацией гемодинамики у больных с гиповолемией, обусловленной кровопотерей или иными причинами.

Таким образом, спектр кровосберегающих технологий постоянно расширяется за счет внедрения новых фармакологических препаратов. Безусловно, выбор конкретной методики зависит от состояния пациента, степени ургентности операции, ее локализации и многих других факторов. Хочется подчеркнуть, что появление препаратов с новыми свойствами, подобных терлипрессину, расширяет спектр методов кровосбережения. При этом назначение таких препаратов не противопоставляется имеющимся методам, а дополняет их. Конечным результатом использования кровосберегающих технологий является улучшение качества оказания хирургической помощи и повышение безопасности больного. 🌀



Литература

1. Wu W.C., Schiffner T.L., Henderson W.G. et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery // JAMA. 2007. Vol. 297. № 22. P. 2481–2488.
2. Marcantonio E.R., Goldman L., Orav E.J. et al. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium // Am. J. Med. 1998. Vol. 105. № 5. P. 380–384.
3. Faris P.M., Spence R.K., Larholt R.T. et al. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients // Orthopedics. 1999. Vol. 22. № 1. Suppl. P. 135–140.
4. Slappendel R., Dirksen R., Weber E.W., van der Schaaf D.B. Algorithm to reduce allogenic red blood cell transfusions for major orthopedic surgery // Acta Orthop. Scand. 2003. Vol. 74. № 5. P. 569–575.
5. Домрачев С.А., Таричко Ю.В., Сукач И.Б., Сукон С.Е. Операции без аллогенных гемотрансфузий в условиях дефицита компонентов донорской крови // Вестник службы крови России. 2008. № 2. С. 24–27.
6. Blumberg N. Allogeneic transfusion and infection: economic and clinical implications // Semin. Hematol. 1997. Vol. 34. № 3. Suppl. 2. P. 33–40.
7. Brunson M.E., Alexander J.W. Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression // Transfusion. 1990. Vol. 30. № 7. P. 651–658.
8. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология. М.: ГЭОТАР медицина, 1997.
9. Галустьян А.Л., Куликова Е.В., Маркин А.Г. Современные технологии кровосбережения в ортопедии // Вестник службы крови России. 2005. № 2. С. 35–38.
10. Загреков В.И., Таранюк А.В., Максимов Г.А., Ежов И.Ю. Предоперационная стимуляция эритропоэза у больных с анемией // Общая реаниматология. 2010. № 2. С. 56–61.
11. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 20. P. 1901–1911.
12. Fergusson D.A., Hebert P.C., Mazer C.D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2319–2331.
13. Woodman R.C., Harker L.A. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass // Blood. 1990. Vol. 76. № 9. P. 1680–1697.
14. Ханпий И.Х., Лопатин А.Ф., Филлиповская Ж.С. и др. Кровосберегающие технологии в периоперационном периоде и при кровотечениях нехирургического генеза // Тольяттинский медицинский консилиум. 2011. № 3–4. С. 168–173.
15. Weber B.J., Kjelland C.B. The use of tranexamic acid for trauma patients? // CJEM. 2012. Vol. 14. № 1. P. 53–56.
16. Глушков Н.И., Опенченко С.В. Перемежающая пневматическая компрессия мышц нижних конечностей в комплексной профилактике послеоперационных венозных тромбозов у пациентов пожилого и старческого возраста // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009. № 2. С. 47–49.
17. Ker K., Edwards P., Perel P. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis // BMJ. 2012. Vol. 344. P. 3054.
18. Кузнецов Н.А. Современные технологии лечения острой кровопотери // Consilium Medicum. 2003. № 6. С. 347–357.
19. Пасечник И.Н., Сальников П.С. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени // Хирургия. 2013. № 8. С. 76–80.
20. Brännler T., Mandraka F., Langgartner J. Terlipressin – overview on the clinical use and on reasonable dosage possibilities with a comparison between fractionized and continuous application // Intensivmed. 2005. Vol. 42. P. 468–478.
21. Levacher S., Letoumelin P., Pateron D. et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients // Lancet. 1995. Vol. 346. № 8979. P. 865–868.
22. Mukhtar A., Salah M., Aboulfetouh F. et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function // Crit. Care Med. 2011. Vol. 39. № 6. P. 1329–1334.
23. Баринов В.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калиничева Е.В. Обоснование применения терлипрессина (Реместипа) в терапии кровотечений при хирургическом лечении в онкогинекологии (рака яичников и рака шейки матки) // Онкогинекология. 2014. № 1. С. 73–77.

Blood-Saving Techniques in Surgery: New Opportunities

I.N. Pasechnik, Ye.I. Skobelev

Teaching and Research Medical Center of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

Contact person: Igor Nikolayevich Pasechnik, pasigor@yandex.ru

Replacement of blood loss in perisurgical period represents one of the topical problems in modern surgery. Currently, a 'bloodless surgery' concept has been established implying broad use of blood-saving techniques. A blood-saving technique to be picked up relies on various parameters: patient's condition, urgent setting, anatomical location, and opportunities of certain clinic. A possibility of using terlipressin as a component of blood-saving techniques is also considered along with the wide-spread methods used to limit blood loss. Here we provide a mechanism of action for terlipressin as well as potential medical fields for its administration. It is emphasized that the most effective blood saving effect may be reached by combining various methods.

Key words: blood-saving techniques, anemia, terlipressin