

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	4
Список сокращений и условных обозначений.....	5
Введение. <i>И.Н. Соловьева</i>	7
Глава 1. Предоперационное аутоплазмодонорство в кардиохирургии. <i>И.Н. Соловьева, Г.Э. Черкасов</i>	11
Глава 2. Особенности предоперационного аутоплазмодонорства у пациентов с аневризмами аорты. <i>И.Н. Соловьева, Э.Р. Чарчян, Н.А. Трекова, Д.А. Гуськов, Г.Э. Черкасов, Ю.В. Белов</i>	17
Глава 3. Организация догоспитального аутоплазмодонорства в хирургическом стационаре. <i>И.Н. Соловьева, Г.Э. Черкасов, Ю.В. Белов</i>	23
Глава 4. Технологии менеджмента крови пациента при опера- циях на восходящей и дуге аорты. <i>Н.А. Трекова, Д.А. Гуськов, Б.А. Аксельрод, И.Н. Соловьева</i>	33
Глава 5. Эффективность отечественного рекомбинантно- го активированного фактора VII для лечения кровотечений и нормализации гемостаза при операциях на грудном отделе аорты. <i>Н.А. Трекова, Д.А. Гуськов, А.В. Гончарова, Б.А. Аксельрод, Р.В. Кузнецов, А.В. Маркин, И.Н. Соловьева</i>	52
Глава 6. Высокообъемный плазмаферез в кардиохирургии. <i>И.Н. Соловьева, Ю.В. Белов</i>	64
Глава 7. Опыт экстракорпоральной гемокоррекции в хирургии аорты. <i>И.Н. Соловьева, Т.В. Марченко, Э.Р. Чарчян, Ю.В. Белов</i>	79
Глава 8. Экстракорпоральная терапия гемолитических осложне- ний. <i>И.Н. Соловьева, Э.Р. Чарчян, Ю.В. Белов</i>	92
Глава 9. Экстракорпоральная гемокоррекция при реперфузи- онных расстройствах в аортальной хирургии. <i>И.Н. Соловьева, Т.В. Марченко, Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян, Г.Э. Черкасов</i>	102
Глава 10. Решенные и нерешенные проблемы трансфузиологиче- ского обеспечения операций на аорте. <i>И.Н. Соловьева, Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян, Н.А. Трекова, Г.Э. Черкасов</i>	115
Заключение	122
Использованная литература.....	124
Предметный указатель.....	125

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Аксельрод Борис Альбертович — д-р мед. наук, зав. отделением кардиоанестезиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Белов Юрий Владимирович — д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор Института кардиоаортальной хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Гончарова Алевтина Викторовна — врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Гуськов Денис Александрович — канд. мед. наук, врач отделения кардиоанестезиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Кузнецов Роман Владимирович — канд. мед. наук, врач отделения кардиоанестезиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Маркин Александр Владимирович — врач отделения кардиоанестезиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Марченко Татьяна Викторовна — канд. мед. наук, врач-нефролог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Соловьева Ирина Николаевна — д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения трансфузиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Трекова Нина Александровна — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отделения кардиоанестезиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Чарчян Эдуард Рафаэлович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. отделением хирургии аорты и ее ветвей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Черкасов Герман Эдуардович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения трансфузиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Оперировать аорту нужно быстро.
Академик РАН, профессор Ю.В. Белов

ВВЕДЕНИЕ

Трансфузиология — одна из самых молодых медицинских специальностей. Ее официальный статус исчисляется с 1997 г. Содержание современной трансфузиологии — адекватное обеспечение потребностей клинической медицины эффективной и безопасной гемокомпонентной терапией, различными вариантами аутогемодонорства и рядом экстракорпоральных методов лечения.

Обеспечение кардиохирургических операций донорскими гемокомпонентами давно перестало быть главной задачей трансфузиологии. Поддержание стабильного адекватного гомеостаза на протяжении всего периоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением (ИК) и вмешательствах на аорте позволяет предупредить тяжелые осложнения и уменьшить летальность, то есть принципиально влияет на результаты лечения. Именно поэтому для современной трансфузиологии актуальны проблемы нехирургического гемостаза, состояния гемокоагуляции, профилактики массивной кровопотери, гемотрансфузионных осложнений, оптимизации кровезамещения, а также профилактики и лечения постишемических и инфекционных эндотоксикозов, манифестирующихся синдромами эндогенной интоксикации, системного воспалительного ответа (СВО) и полиорганной недостаточности (ПОН).

Современные стратегии профилактики осложнений после операций с ИК признаются недостаточно эффективными. Наиболее уязвимы в плане кровопотери и других осложнений пациенты с аневризмами аорты.

Повышенная кровоточивость после ИК связана с нарушениями плазменного и тромбоцитарного гемостаза, активацией фибринолиза, использованием значительных доз гепарина натрия (Гепарина^{*}) и многими другими факторами. Немаловажное значение имеет характер и объем кровезамещения. Финалом переливания значительных количеств донорской крови являются серьезные гемотрансфузионные осложнения с исходом в синдром ПОН. Логичным способом их профилактики являются меры, направленные на снижение кровопотери и замещение донорских гемокомпонентов собственной кровью пациента.

Перечисленные выше проблемы, и не только они, укладываются в понятие «менеджмент крови пациента». Ежегодно, переливая тонны донорской крови, подчас с недостаточным на то основанием, мы забываем, что аллогенная кровь — такой же чужеродный трансплантат, как донорская печень или почка, только гемотрансфузии осуществляются без иммуносупрессии. Хотя число гемотрансфузионных осложнений, регистрируемых в доступной печати, и не так велико, последствия их подчас весьма трагичны.

Суть менеджмента крови пациента состоит в минимизации донорских гемотрансфузий во время хирургического вмешательства, при необходимости — замена их аутологичными. Данный термин появился на Западе и касается в основном трансфузий эритроцитосодержащих сред. Переливания донорской плазмы [свежезамороженной плазмы (СЗП)] в таких количествах, которые приняты в России, например в странах Евросоюза, не выполняются, так как существует возможность заменить СЗП препаратами фибриногена или комбинацией факторов гемокоагуляции [например, факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс) (Протромплекс 600*)]. С тем чтобы подготовить больного к операционной кровопотере, в рамках менеджмента крови пациента принята медикаментозная стимуляция эритроцитарного роста в предоперационном периоде, назначение необходимых фармакологических препаратов, в том числе препаратов железа, чтобы заранее создать «подушку безопасности» и минимизировать введение аллогенной эритроцитарной массы.

Приходится сознавать, что российская медицина отличается от западной значительным количеством переливаемой донорской плазмы. В некоторых областях хирургии донорская СЗП действительно является жизненно необходимым гемоконпонентом в силу развития критических расстройств гемокоагуляции. Между тем, снижение объемов трансфузируемых донорских гемоконпонентов однозначно способствует улучшению результатов оперативного лечения.

Высокая кровопотеря, неадекватное кровезамещение, реперфузионный синдром, неэффективное кровообращение, шок, острый инфаркт миокарда, внутрисудистый гемолиз, диссеминированное внутрисудистое свертывание (ДВС-синдром) и другие осложнения усугубляют СВО, спровоцированный ИК, и потенцируют развитие полиорганной недостаточности (ПОН), с которой связана значительная часть кардиохирургических летальных исходов. В патогенезе острого внутрисудистого гемолиза, реперфузионных расстройств, ДВС и других критических состояний ведущую роль играют крупные молекулы, которые,

наряду с альбуминсвязанными метаболитами, занимают ведущее место в формировании СПОН.

Современное лечение тяжелых эндотоксикозов, в том числе СПОН, невозможно без эфферентной гемокоррекции. В конце XX в. при ПОН вполне успешно применялся высокообъемный плазмаферез (ПАФ). Чуть позже М.Б. Ярустовский в случаях денатурации крови и постишемическом синдроме рекомендовал дополнять ПАФ неспецифической адсорбцией, а для удаления альбуминсвязанных токсинов использовал MARS- или Prometheus-терапию. К сожалению, появление селективных и условно селективных экстракорпоральных методов не привело к принципиальному улучшению результатов лечения СПОН у кардиохирургических больных.

Существующие методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) различаются по технике элиминации и по спектру удаляемых веществ. Чтобы иметь закономерный клинический результат, экстракорпоральная поддержка состояния гомеостаза должна быть стандартизирована и доступна в широком понимании этого слова. В первую очередь, это доступность во временном интервале, то есть круглосуточно, что предполагает наличие соответствующей службы и штата обученных сотрудников. Во-вторых, доступность конкретного метода с подходящими элиминационными возможностями. А также материальная доступность — наличие соответствующего оборудования и расходного материала к нему. Настоящие исследования были выполнены с использованием наиболее популярных экстракорпоральных методик. Комплекс проведенных клинико-лабораторных исследований доказал их высокую эффективность. Преимущественно использовали мало- и высокообъемный ПАФ, плазмообмен, методы заместительной почечной терапии (ЗПТ): продолженную вено-венозную ультрагемодильтрацию (УГДФ), гемодильтрацию (ГДФ) и гемодиализ.

Сегодняшнее отношение к плазмаферезу (плазмообмену) как способу экстракорпоральной детоксикации весьма неоднозначно, часто скептическое. По мнению Американской ассоциации афереза, с точки зрения доказательности, ПАФ при СПОН относится к третьей группе, когда эффект метода не подтвержден, но он может использоваться по отдельным показаниям.

Более чем 30-летний опыт работы позволил нам сформулировать общие показания к плазмаферезу.

Лечебный плазмаферез может быть рекомендован при политоксикозах, а также для коррекции гомеостаза при заболеваниях, в патогенезе которых преобладают крупномолекулярные структуры и альбуминсвяз-

занные жирорастворимые вещества. При этом результат лечения оценивается по окончании процедуры или курса процедур и составляет непосредственный эффект плазмафереза.

Предоперационная заготовка аутоплазмы методом ПАФ возможна и необходима, когда исходно у пациента наблюдается состояние нормы или гиперкоагуляции, а предстоящее оперативное вмешательство может привести к гипокоагуляции и возможной интра- или послеоперационной кровопотере. Гемостатическое действие аутоплазмы в подобных случаях составляет отсроченный эффект ПАФ.

В настоящем издании представлен опыт сотрудников научного Центра хирургии — трансфузиологов, хирургов, анестезиологов и других специалистов — по разработке адекватного трансфузиологического обеспечения операций на сердце и магистральных артериях.

ГЛАВА 1

Предоперационное аутоплазмодонорство в кардиохирургии

И.Н. Соловьева, Г.Э. Черкасов

Предоперационная заготовка аутоплазмы методом плазмафереза возможна и необходима тогда, когда в исходе у пациента наблюдается состояние нормо- или гиперкоагуляции, а предстоящее оперативное вмешательство может привести к гипокоагуляции и возможной интра- или послеоперационной кровопотере. Подобное сочетание клинических проблем отмечено в кардиохирургии при использовании ИК, при оперативном родовспоможении, при обширных резекциях печени.

Наш опыт предоперационного аутоплазмодонорства составляет более 8000 наблюдений. В исследовании были включены 1819 больных 16–83 лет: 1264 (69,5%) с ишемической болезнью сердца (ИБС), 384 (21,1%) с врожденными и приобретенными пороками сердца, 56 (3,1%) — с дилатационной кардиомиопатией, 5 (0,3%) — с опухолями сердца, 110 (6,0%) — с аневризмами аорты. Более 70% больных имели сопутствующую кардиальную патологию и/или осложнения основного или экстракардиальных заболеваний. Заготовку плазмы у подростков осуществляли при наличии достаточно выраженных периферических вен и массы тела не менее 50 кг.

Подготовка к аутодонорству включала подбор адекватной терапии основного и сопутствующих заболеваний и осложнений, выявление и коррекцию дефицита питания и потенциальных источников кровотечений.

Аутоплазму заготавливали за 2–14 сут до операции. Заготовка двух доз плазмы занимала 120 ± 8 мин. Для замещения использовали желатин (Гелофузин[★]) и 6% растворы гидроксипропилкрахмала (Инфукол ГЭК[★], Волювен[★]) в сочетании с кристаллоидами в соотношении 2:1. Плазму маркировали с пометкой «АУТО» и подвергали быстрой заморозке.

Технически заготовка аутоплазмы осуществлялась самым простым, доступным и экономичным дискретным центрифужным методом с использованием стандартных двоянных пластиковых контейнеров для заготовки крови объемом 500/300 марки «Гемакон» и им подобных. Использовали центрифуги с рефрижераторным (Тегито, Бельгия) или воздушным охлаждением (ЦЛП 3-3,5 и ЦЛУ 6-3, Россия).

Паспортизация аутокомпонентов включала: фамилию и инициалы аутодонора, номер истории болезни, группу крови по системе АВО и резус-фактор по антигену D, дату заготовки, максимальный срок хранения (1 год), массу плазмы. Каждая этикетка содержала пометку «АУТО», марку с индивидуальным номером данного компонента и штрихкодом. Аналогичные марки помещали на титульный лист истории болезни и в протокол процедуры. При заготовке аутокомпонентов в амбулаторных условиях фиксировали номер амбулаторной карты. Протокол процедуры дублировался: один экземпляр оставался у трансфузиолога, второй помещался в историю болезни. Таким образом, маркировка гемокомпонента соответствовала требованиям Директивы 2002/98/ЕС и Рекомендаций № R (95) 15 Совета Европы от января 2006 г.

Этикетированную плазму замораживали и хранили до дня операции в отдельно выделенном, имеющем соответствующую маркировку холодильнике при температуре $-32-35$ °С отдельно от аллогенной крови и ее компонентов.

Выдачу плазмы осуществляли анестезиологу, проводящему анестезию, или его помощнику по предъявлении истории болезни с соответствующими реквизитами. Если оперативное вмешательство почему-либо не выполняли, аутоплазму хранили в течение года, затем утилизировали.

Количество осложнений аутодонорского ПАФ по мере накопления рабочего опыта сократилось с 3 до 1,2–1,6% при каждой нозологической форме. В основном это были гиповолемические проблемы легкой и средней степени тяжести и приступы стенокардии у больных с ИБС. Данные состояния не требовали серьезных лечебных мероприятий, не угрожали жизни пациента, не были связаны с тяжестью основного или сопутствующего заболеваний.

Для обоснования целесообразности предоперационного аутоплазмодонорства у 25 здоровых доноров плазмы 42–55 ($51,3 \pm 0,8$) лет и 60 больных ИБС 45–62 ($54,7 \pm 1,2$) лет с клиникой стенокардии был выполнен сравнительный анализ стандартных показателей гемостазиограммы.

Доноры плазмы были той же возрастной группы ($p > 0,05$), что и пациенты, имели срок плазмодонаций 2–5 лет и сдавали плазму со средней интенсивностью 10–12 плазмодач в течение календарного года при максимально возможной интенсивности — 20 раз в год. Донорскую плазму получали методом двойного дискретного ПАФ с использованием 4% гемоконсерванта, замораживали и хранили в стандартных условиях в течение года, исследования параметров гемостаза выполняли с периодичностью 3 мес.

Для больных ИБС были характерны активация тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза (табл. 1.1). Уровень фибриногена превышал аналогичные показатели здоровых лиц в среднем на 12–16% и в 80% случаев был выше 4,0 г/л. У 65% больных отмечено сокращение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в среднем на 19% по сравнению со здоровыми лицами. Содержание продуктов деградации фибриногена (ПДФ) превышало нормальные показатели вдвое, что свидетельствовало об ускоренном внутрисосудистом свертывании крови. Активность антитромбина (АТ III) была ниже принятых референсных значений на 7–10% и на 25% ниже, чем у здоровых доноров.

Таблица 1.1. Показатели системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца и доноров плазмы

Показатель	У пациентов с ИБС	У доноров плазмы
АЧТВ, с	31,8±1,58	33,4±1,53
ТЭГ (R + K), мин	11,65±0,32	12,31±0,39
Протромбиновый индекс, %	88,17±1,62	91,22±1,26
Фибриноген, г/л	4,4±0,2	3,6±0,14*
Фактор XIII, %	86,8±3,5	72,1±2,8*
Антитромбин III, %	74,7±1,91	93,2±1,9*
ПДФ, мкг/мл	18,6±1,9	9,1±2,03*
Агрегация тромбоцитов, %	59,0±5,21	55,0±4,91

* $p < 0,01$.

Таким образом, у пациентов по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста отмечалась четкая тенденция к гиперкоагуляции. Выявленные *in vivo* явления гиперкоагуляции позволили предпо-

ложить, что они сохраняются в свежезамороженной плазме пациентов, которая будет обладать более высоким свертывающим потенциалом, чем донорская.

Исходное состояние параметров гемокоагуляции у пациентов с ИБС и пороками сердца достоверно не различалось. Уровень фибриногена составлял $4,2 \pm 0,2$ г/л у больных с ИБС и $4,1 \pm 0,2$ г/л при пороках сердца, активность факторов V, VIII, IX и антитромбина III у всех превышала 85%. Активность фактора XIII была достоверно ниже у больных с клапанной патологией. Содержание фибриногена в крови больных, а при ИБС еще и XIII фактора, было достоверно выше, чем у кадровых доноров плазмы, а содержание антитромбина III — достоверно ниже ($p < 0,05$).

После хранения в течение $4,68 \pm 0,5$ сут и размораживания содержания в аутоплазме факторов свертывания и фибриногена не выходило за пределы нормы, хотя активность XIII фактора снижалась на 12% ($p < 0,05$). Содержание растворимых комплексов фибринмономеров по мере хранения увеличивалось в 2,7–3 раза. Уровень протеина С достоверно снижался на 30% уже при хранении плазмы свыше 5 сут. Активность АТ III оставалась стабильной. При этом содержание фибриногена в аутоплазме было в 1,7 раза, а активность фактора XIII на 7% выше, чем в карантинизированной донорской.

В процессе операции с искусственным кровообращением отмечены неблагоприятные сдвиги тромбоцитарного и плазменного гемостаза: снижение числа тромбоцитов на 8% и агрегации тромбоцитов на 30%, фибриногена на 19%, активности VIII и XIII факторов свертывания соответственно на 5 и 18%, АТ III на 16% и протеина С на 26% по сравнению с дооперационным уровнем (рис. 1.1). Критическое (ниже 70%) снижение активности XIII фактора было отмечено у 68% больных, фактора Виллебранда — у 36%. Уровень растворимых комплексов фибринмономеров возрастал в 5 раз на фоне достоверного нарастания активности плазминогена. Введение аутоплазмы позволяло восстановить активность VIII и XIII ($p < 0,05$) факторов, фактора Виллебранда, АТ III ($p < 0,05$) и протеина С до предоперационного уровня при стабильных показателях фибринолиза. По данным ТЭГ, отмечалась активация общего коагуляционного потенциала крови после переливания аутоплазмы и снижение на 15,5% коагуляционно-литического индекса после введения двух доз донорской СЗП. Послеоперационная кровопотеря после переливания аутоплазмы составила $3,8 \pm 0,3$ мл/кг / 12 ч; после переливания донорской — $5,8 \pm 0,7$ мл/кг / 12 ч ($p < 0,05$).

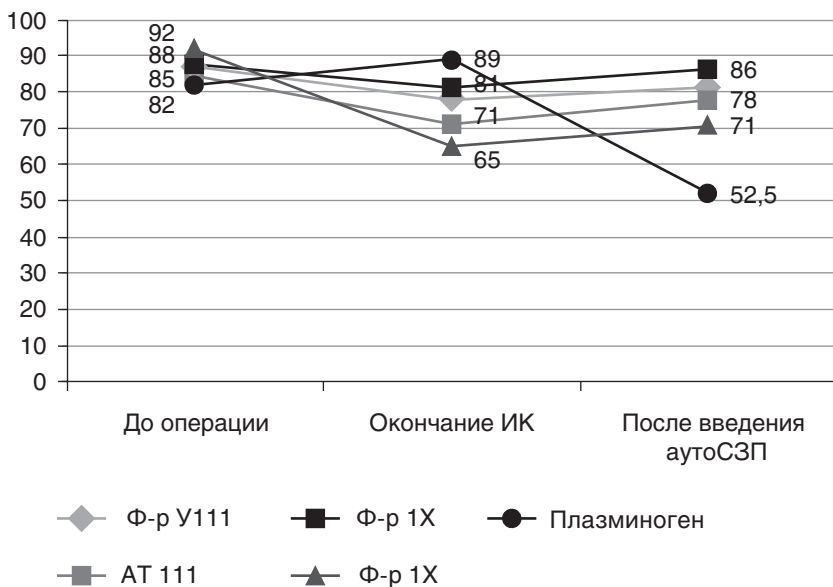


Рис. 1.1. Динамика факторов гемокоагуляции при операциях с искусственным кровообращением

При составлении программы аутодонорского ПАФ у больных с заболеваниями сердца и аорты были учтены следующие факторы:

- более высокий резерв факторов гемокоагуляции у больных по сравнению со здоровыми донорами плазмы;
- высокий гемодинамический эффект и меньшая аллергогенность противошоковых кровезаменителей последнего поколения;
- нарастание явлений фибринолиза в аутоплазме и в донорской СЗП по мере увеличения срока ее хранения;
- минимальный срок хранения аутоплазмы (не более 2 недель);
- наличие достоверных нарушений плазменного гемостаза и активация фибринолиза во время ИК;
- достоверное положительное влияние двух доз аутоплазмы на измененные параметры гемокоагуляции при стабильном состоянии параметров фибринолиза;
- дополнительная активация фибринолиза после введения донорской СЗП по данным коагуляционно-литического индекса;
- более высокая послеоперационная кровопотеря после переливания донорской СЗП.

По результатам исследования было показано, что аутологичная плазма является полноценной гемотрансфузионной средой, обладающей более выраженными гемокоагуляционными свойствами, чем плазма здоровых доноров. Абсолютных противопоказаний к заготовке аутоплазмы не выявлено, за исключением острого и подострого расслоения аорты. Относительными противопоказаниями считали острые или хронические в фазе обострения гнойно-воспалительные процессы, в частности инфекционный эндокардит; тяжелые формы сердечной и сосудистой недостаточности, низкие показатели периферической гемодинамики, не поддающиеся медикаментозной коррекции; наличие свежих язв и эрозий желудочно-кишечного тракта или других потенциальных источников кровотечения; гипопроотеинемия, гипофибриногемия, тромбоцитопения. Однозначно аутоплазма не могла быть заготовлена при непереносимости большим известным гемоконсервантов.

Совокупность хирургических, анестезиологических, фармакологических и трансфузиологических кровосберегающих технологий позволила в течение четырех лет сократить расход компонентов донорской крови и обеспечить «бескровное» выполнение: 69–72% операций аортокоронарного шунтирования с ИК, 100% аортокоронарное шунтирование без ИК, 60–65% коррекций клапанных пороков сердца, 52–57% сочетанных вмешательств, 11–50% протезирований восходящей и дуги аорты при аневризмах. В раннем послеоперационном периоде гемотрансфузии потребовались 14% пациентов. Трансфузиологические мероприятия, помимо предоперационного аутоплазмодонорства, включали интра- и послеоперационную реинфузию отмытых аутоэритроцитов и управляемую нормоволемическую гемодилюцию (УНГД).

Уменьшение расхода донорских гемокомпонентов, используемых во время и после операции, способствовали улучшению результатов хирургического лечения. Наблюдали:

- отсутствие гемотрансфузионных осложнений;
- отсутствие ДВС-синдрома;
- снижение числа послеоперационных кровотечений, объема кровопотери; случаев массивной кровопотери (>2000 мл) почти в 5 раз;
- число рестернотомий, выполняемых с целью хирургического гемостаза, сократилось в 2 раза;
- благоприятное течение послеоперационного периода;
- прямой экономический эффект.

Профилактика массивной кровопотери и связанных с ней осложнений способствовала предупреждению ПОН.