

УДК 615.036.8: 616.12-089

Я.М.Підгірний, Н.В.Матолінець, І.А.Павленко,  
О.Р.Яєчник

## ЗБАЛАНСОВАНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ЯК КОМПОНЕНТ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ГІПЕРВОЛЕМІЧНОЇ ГЕМОДИЛЮЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЧЕРЕПНО- МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Визначено оптимальні інфузійні розчини для гіпертонічної гіперволемічної гемодилюції у хворих з черепно-мозковою травмою (ЧМТ). Однією з цілей інтенсивної терапії ЧМТ є підтримання адекватної церебральної перфузії, чого не можна досягти без належної інфузійної терапії. Автори дійшли висновку, що найбільш оптимальними інфузійними розчинами слід вважати збалансовані інфузійні розчини, склад яких максимально наближений до складу плазми крові. Збалансована інфузійна терапія дає змогу не лише поліпшувати церебральну перфузію, а й оптимально підтримувати водно-електролітний та кислотно-лужний баланс. Для вивчення впливу збалансованої інфузійної терапії на результати лікування хворих з ЧМТ необхідно провести додаткові дослідження.

*Ключові слова:* гіпертонічна гіперволемічна гемодилюція, збалансована інфузійна терапія, церебральна перфузія.

У потерпілих з черепно-мозковою травмою (ЧМТ), особливо при ураженні стовбурових та базально-дієнцезальних структур, виражена гіповолемія може бути наслідком порушення регуляції судинного тонуусу та призводити до периферичної шоквої секвестрації. В такій ситуації інфузійна терапія є основним ефективним методом відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і системної гемодинаміки [2, 4].

**Мета роботи** – визначити оптимальні інфузійні розчини для гіпертонічної гіперволемічної гемодилюції у хворих з ЧМТ.

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 22 хворих з тяжкою ЧМТ, поєднаною з травмою кісток скелета, які перебували на лікуванні в анестезіолого-реанімаційному відділенні Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Стан тяжкості хворих оцінено за шкалою APACHE II (22,5±0,5) бала. Всім хворим проводили гіпертонічну гіперволемічну гемодилюцію.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Набряк мозку у потерпілих з ЧМТ – це одна з важливих проблем, вирішити яку можна з допомогою інфузійної терапії. Принциповою відмінністю церебрального мікроциркуляторного русла від такого в інших органах і тканинах організму є наявність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Саме завдяки наявності ГЕБ, закон Старлінга, згідно

з яким градієнт переміщення рідини на межі кров/тканина – це арифметична сума величин колоїдно-онкотичного тиску (КОТ) крові та інтерстицію з одного, і гідростатичних тисків у судинах та інтерстиціальному просторі – з другого, в церебральних судинах не спрацьовує. Завдяки відносній непроникності церебральних капілярів для йонів натрію осмотичні градієнти є основною рушійною силою переміщення рідини на цих ділянках судинної системи. Головний мозок є високочутливим до системних осмотичних порушень. Оскільки всі інфузійні розчини мають різні осмотичні характеристики, вони можуть зменшувати або, навпаки, сприяти розвитку набряку мозку у потерпілих з ЧМТ. Використання гіпотонічних інфузійних розчинів є вкрай небезпечним у пацієнтів з ЧМТ через ризик розвитку набряку головного мозку [2, 3, 5]. Майже всі традиційні полійонні кристалоїдні розчини є гіпотонічними (табл.1), за винятком Стерофундину ІЗО [2]. Останній являє собою збалансований ізотонічний кристалоїдний розчин, максимально наближений до плазми крові як за електролітним складом, так і за наявністю носіїв резервної лужності.

За даними деяких авторів, використання збалансованого електролітного розчину «Стерофундин ізотонічний» у післяопераційний період у пацієнтів з різною патологією головного мозку запобігало додатковому використанню 4% розчину КСІ для підтримки нормальних показників плазми. Крім того, застосування цього розчину дало змогу значно зменшити затрати часу медичного персоналу на окремого пацієнта, що є суттєвим фактом з огляду на високу

інтенсивність роботи у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) [3, 5].

В інтенсивній терапії ЧМТ важливе місце посідає. В клінічній практиці метод є ефективним. Проте, незважаючи на тридцятирічний досвід застосування, чітко не визначено показання, терміни проведення гіпертонічної гіперволемічної гемодилуції, методи спостереження за хворим, способи та засоби здійснення цього методу гемодилуції.

Гіпертонічна гіперволемічна гемодилуція – це метод інтенсивної терапії, який дає змогу поліпшити параметри мозкового кровообігу за допомогою керування рівнем артеріальної гіпертензії та гіперволемічної гемодилуції. В англійській літературі цей метод позначають терміном «TRIPLE-H» (3-H) терапія – за першими літерами англійських термінів (Hypertension, Hypervolemia, Hemodilution). Переклад цих термінів означає суть методу. Гіпертонічна гіперволемічна гемодилуція запобігає розвитку ішемічного дефіциту шляхом оптимізації гемодинамічного і реологічного статусу пацієнта. Однією з основних цілей інтенсивної терапії ЧМТ є підтримання адекватної церебральної перфузії. Церебральний перфузійний тиск визначають як різницю між середнім артеріальним та внутрішньочерепним тиском. Підвищенням середнього артеріального тиску досягають поліпшення церебральної перфузії. Гіперволемія посилює кровопостачання потенційно ішемізованих ділянок мозку завдяки дилатації лептоменінгеальних колатералей. Зменшення гематокриту знижує в'язкість крові і, таким чином, зменшує цереброваскулярний опір, покращуючи мозковий кровоплин.

Відносна превентивна гіповолемія при ЧМТ з її негативним впливом на церебральну ішемію потребує адекватної волемічної підтримки. Однією з причин

гіповолемії є церебральний синдром сольового виснаження, зумовлений втратами йонів натрію і, відповідно, зменшенням об'єму позаклітинної та внутрішньосудинної рідини.

Для реалізації ефектів 3-H-терапії рекомендовано використання різних інотропних препаратів та розширений об'єм інфузійно-трансфузійної терапії із застосуванням колоїдних та кристалоїдних розчинів. Основними орієнтирами для вибору інфузійних препаратів є показники серцевого викиду, середнього артеріального тиску, центрального венозного тиску, тиску заклинювання легеневої артерії, а також гематокриту. Критеріями ефективності проведення 3-H-терапії вважають підвищення показників центральної гемодинаміки до максимальних фізіологічних значень та зниження рівня гематокриту до стану помірної гемодилуції (30–34). Однак загальноприйнятого протоколу лікування пацієнтів за допомогою гіпертонічної гіперволемічної гемодилуції на сьогоднішній день не існує, питання про якісний та кількісний склад інфузійної терапії детально не розглядалося.

Розширення інфузійної програми передбачає застосування колоїдних розчинів для збільшення ОЦК. Виникаючий при цьому перерозподіл позаклітинної рідини між інтерстиціальним та внутрішньосудинним секторами загрожує ризиком осмотичних ускладнень. Тому необхідно обирати колоїдний розчин з урахуванням його фармакологічних властивостей [1, 7, 8].

На сьогоднішній день у медицині застосовують колоїдні розчини різного походження. З природних колоїдів найпоширенішим є розчин людського альбуміну. Однак з огляду на те, що альбумін є похідним крові, існує ризик передачі трансмісійних інфекцій (ВІЛ, гепатити тощо) при його використанні [1, 2, 7]. Оскільки альбумін є

**Таблиця 1. Основні характеристики різних полііонних розчинів**

Препарат	Молярна концентрація, ммоль									Теоретич. осмолярність, мосм/л
	Катіони				Аніони					
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Лактат	Ацетат	Малат	
Рінгер-лактат	130	4	2	–	110	–	27	–	–	270
Лактосоль	140	4	1,5	1	116	4	30	–	–	300
Дісоль	127	–	–	–	103	–	–	24	–	250
Трисоль	97	13	–	–	98	12	–	–	–	220
Ацесоль	109	13	–	–	98	–	–	24	–	240
Хлосоль	125	20	–	–	101	–	–	44	–	290
Квартосоль	125	20	–	–	101	12	–	32	–	290
Йоностерил	137	4	2	1	110	–	–	36	–	290
Стероундин ІЗО	140	4	2,5	1	127	–	–	24	5	304

**Таблиця 2. Основні характеристики розчинів гідроксиетилкрохмалів**

Препарат	Генерація	Молекулярна маса, тис. Да	DS	KOT, мм рт. ст.	Тривалість волемічної дії, год	Волемічний коефіцієнт	Вплив на систему згортання крові	Максимальна добова доза, мл	Наявність носіїв резервної лужності
Стабізол 6%	I	470	0,7	18	6–8	1	+++	20	–
Рефортан 6%/Хетасорб 6%	II	200	0,5	26	4–6	1	+	33	–
Рефортан 10%/ Хетасорб 10%	II	200	0,5	73	4–6	1,5	++	20	–
Волювен 6%	III	130	0,4	37	4–6	1	+	50	–
Венофундин 6%	III	130	0,42	37,8	4–6	1	+	50	–
Тетраспан 6%	III (IV)	130	0,42	37,8	4–6	1	+	50	Ацетат, малат
Тетраспан 10%	III (IV)	130	0,42	73,5	4–6	1,5	+	30	Ацетат, малат

низькомолекулярним білком, то є небезпека його «міграції» в інтерстиціальний простір (синдром капілярної втрати). Крім того, слід урахувати вартість препарату, яка в декілька разів перевищує вартість синтетичних колоїдів. Тому використанню синтетичних колоїдів фахівці приділяють дедалі більше уваги [8–24]. Найпопулярнішими групами колоїдів є розчини модифікованих рідких желатинів (MFG) і розчини гідроксиетилкрохмалів (ГЕК, HES). Останні отримують шляхом часткового гідролізу амілопектину (картопляного або кукурузного крохмалу) з подальшим гідроксиетилюванням та елімінацією занадто дрібних молекул за допомогою фільтрації. Молекула ГЕК має розгалужену структуру, що не дає змоги препарату виходити з кровоносного русла і проникати у позасудинний простір на відміну від декстранів (реополіглокін) [2]. Кожний розчин ГЕК має свої характеристики, які впливають прямо або опосередковано на клінічний ефект. Молекулярну масу (MW) розраховують за ваговою часткою окремих видів молекул і їх молекулярною масою і виражають в тисячах Дальтон. Ступінь заміщення (DS) – це середнє число заміщених гідроксильних груп, які припадають на глюкозну одиницю. Цей показник є основною характеристикою, яка відображує час циркуляції крохмалу в судинному руслі, і може становити 0,4–0,8. Такий показник, як  $C_2/C_6$  співвідношення, характеризує швидкість елімінації молекули ГЕК із судинного русла. Заміщення в позиції  $C_2$  більше захищає від дії  $\alpha$ -амілази, тому що вищою є величина  $C_2/C_6$

співвідношення, то стабільнішим є розчин [2, 7, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 22].

Що меншою є молекулярна маса і DS, то менше тривалість циркуляції препарату у плазмі. ГЕК з малою молекулярною масою (130 тис. Да) і DS = 0,40–0,42 відносять до групи тетракрохмалів (Tetrastarch), із середньою молекулярною масою (200 тис. Да) і DS = 0,5 – до пентакрохмалів (Pentastarch), з великою молекулярною масою (450 тис. Да) і DS = 0,7 – до гексакрохмалів (Hexastarch). Гексакрохмаль порівняно з пента- і тетракрохмалем має триваліший об'ємний ефект, але може негативно впливати на систему згортання крові (блокування VIII фактора, фактора Вілебрандта). Обмеження максимальної добової дози залежить від генерації ГЕК. Що більшою є молекулярна маса і DS, то менший об'єм ГЕК дозволено вводити (обмеження сумарної добової дози) і то більшою є вірогідність розвитку побічних ефектів [2, 7, 12–24]. У табл. 2 наведено характеристику різних розчинів ГЕК.

На нашу думку, для реалізації ефектів гіпертонічної гіперволемічної гемодилуції найбільш прийнятним колоїдним розчином може бути Тетраспан® – оптимально збалансований колоїдний розчин, максимально наближений до складу плазми крові (табл. 3), чим зумовлений менший вплив на систему гемостазу і функцію тромбоцитів [12].

Ізотонічність та ізйонність розчину запобігають розвитку церебрального синдрому сольового виснаження, переміщенню рідини із судинного русла в міжклітинний

**Таблиця 3. Склад збалансованого розчину Тетраспан®**

Склад	Тетраспан 6%; Тетраспан 10%	Плазма	ГЕК + 0,9% NaCl
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	140	142	154
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4	4,5	-
Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	2,5	2,5	-
Mg <sup>++</sup> , ммоль/л	1	0,85	-
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	118	103	154
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	-	24	-
Лактат, ммоль/л	-	1,5	-
Ацетат, ммоль/л	24	-	-
Малат, ммоль/л	5	-	-
Колоїд, г/л	ГЕК: 60; 100	Альбумін: 30-52	ГЕК: 60

простір, забезпечує стабільність електролітного балансу і часу згортання крові [6]. Максимально безпечний для нирок, оскільки спричиняє мінімальні зміни рівня специфічних ниркових білків [6, 9, 12, 15, 18, 22]. Обмежуючи секрецію протизапальних цитокінів, Тетраспан® сприятливо впливає на системну запальну відповідь [9, 12].

## ВИСНОВКИ

1. Застосування ізо/гіпотонічних розчинів у хворих з ЧМТ може спричинити поширення набряку мозку та поглиблення церебрального дефіциту.
2. Збалансовані інфузійні розчини оптимально коригують водно-електролітний баланс крові та стабілізують показники кислотно-лужного стану крові.
3. Ураховуючи фармакологічні властивості збалансованого колоїдного розчину Тетраспан® – HES 130/0.42, слід застосовувати його як компонент гіпертонічної гіперволемічної гемодилуції в інтенсивній терапії ЧМТ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вортынецев С.И. (2008) Сбалансированная инфузионная терапия при операциях с большой кровопотерей. Укр. хіміотер. журн., № 1-2(22), с. 108-110.
2. Бойко В.В., Козлова Т.В., Хижняк А.А., Мушенко В.Е. (2011) Инфузионная терапия и парентеральное питание в хирургии. Харьков, 147 с.
3. Горбатовых С.В. и др. (2010) Опыт применения раствора «Стерофундин изотонический» в комплексной терапии у тяжело больных детей с нейрохирургической патологией. Вестн. интенс. тер., № 3, с.11-14.
4. Зержебловская Л.В. (2011) Волемическая поддержка сбалансированными кристаллоидными растворами в сочетании с адреномиметической коррекцией норепинефрином и показатели функции почек при развитии синдрома полиорганной

недостаточности у тяжело травмированных. Матеріали 3-го британо-українського симпозиуму, с.17-18.

5. Курюмова Н.В., Парфенов А.Л., Лукьянов В.И. (2008) Опыт применения раствора Стерофундин изотонический в послеоперационном периоде у больных с нейрохирургической патологией. Вестн. интенс. тер., №1, с.17-20
6. Осадчий А.И., Левицкая Е.В. (2010) Применение гидроксизилкрахмалов при операциях на открытом сердце. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №2, с. 30-38.
7. Потатов А.Л. (2007) Оценка эффективности и безопасности гидроксизилкрахмалов III поколения. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №2, с. 51-57.
8. Jungheinrich C. (2010) Все ли крахмалы одинаковы? Фармакокинетика и фармакодинамика гидроксизилкрахмалов. Медицина неотложных состояний, №4 (29), с. 122-129.
9. Folsom A.R., Lutsey P.L., Astor B.C. et al. (2009) C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb. Haemost.*; 102, 4: 615-619.
10. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. (2005) Endothelial function and dysfunction. Part 2: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European society of Hypertension. *J. Hypertension*, 23: 223-246.
11. Jacob L., Heming N., Guidet B. (2007) Hydroxyethyl starch and renal dysfunction. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 9(3): 182-188.
12. Boldt J. (2007) Balanced volume replacement strategy: Fact of friction? *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*:574-580.
13. Jacob L., Heming N., Guidet B. (2007) Hydroxyethyl starch and renal dysfunction. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 9(3): 182-188.
14. Boldt J., Suttner S., Brosch C., et al. (2009) Influence on coagulation of a potato-derived hydroxyethylstarch (HES 130/0.42) and a maize-derived hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) in patients undergoing cardiac surgery. *Br. J. Anaesthesia*, 102(2):191-197.
15. Jungheinrich C. (2007) The starch family: are they all equal? Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyethyl starches. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 9(3):152-163.
16. Kozek-Langenecker S.A., Scharbert G. (2007) Effects of hydroxyethyl starches on hemostasis. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 9(3): 173-181.
17. Madjdpour C., Dettori N., Frascarolo P. et al. (2005) Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? *Br J Anaesth*; 94: 569-576.
18. Mehta R., Kellum J., Shah S., et al. (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*: 5713.
19. Sommermeyer K., Cech F., Schossow R. (2007) Differences in chemical structures between waxy maize- and potato starch-based hydroxyethyl starch volume therapeutics. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*; 9(3): 127-133.
20. Strauss R.G., Pennell B.J., Stump D.C. (2002) A randomized blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion*; 42: 27-36.
21. Van der Linden Ph. (2007) The hydroxyethyl starches story – more than 30 years of research in the field of volume replacement. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*; 9(3): 150-151.
22. Warren B.B., Durieux M.E. (1997) Hydroxyethyl starch: safe or not? *J. Anest. Analg.*; 84: 193-199.

23. Wiedermann C.J. (2004) Hydroxyethyl starch – can the safety problems be ignored? *Wien Klin Wochenschr*; 116: 583-594.

24. Yuruk K., Almac E., Ince C. (2007) Hydroxyethyl starch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*; 9(3): 164-172.

Я.М.Підгірний, Н.В.Матолинець, І.А.Павленко, О.Р.Яечник

#### СБАЛАНСИРОВАННАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ КАК КОМПОНЕНТ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРВОЛЕМИЧЕСКОЙ ГЕМОДИЛЮЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЮ ТРАВМОЙ

Определены оптимальные инфузионные растворы для гипертонической гиперволемической гемодилюции у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Одной из целей интенсивной терапии ЧМТ является поддержание адекватной церебральной перфузии, чего нельзя достигнуть без адекватной инфузионной терапии. Авторы пришли к выводу, что наиболее оптимальными инфузионными растворами следует считать сбалансированные инфузионные растворы, состав которых максимально приближен к составу плазмы крови. Сбалансированная инфузионная терапия позволяет не только улучшить церебральную перфузию, но и оптимально поддерживать водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Для изучения влияния сбалансированной инфузионной терапии на результаты лечения пациентов с ЧМТ необходимо провести дополнительные исследования.

*Ключевые слова:* гипертоническая гиперволемическая гемодилюция, сбалансированная инфузионная терапия, церебральная перфузия.

Y.M.Pidhirnyy, N.V.Matolinetz, I.A.Pavlenko., O.R.Yayechnyk

#### BALANCED INFUSION THERAPY AS COMPONENT OF HIPERTENSIVE HYPERVOLEMIC HEMODILUTION IN PATIENTS WITH HEAD INJURY

In the article optimum infusion solutions are certain for realization of hypertensive hypervolemic hemodilution in patients with a head injury. The one of basic aim of intensive therapy of head injury is maintenance of adequate cerebral perfusion which can not be attained without adequate infusion therapy. Authors came to the conclusion, that it is necessary to consider the balanced infusion solutions which is maximally close to the human plasma. The balanced infusion therapy allows not only to improve cerebral perfusion but also optimize of supporting water-electrolyte and acid-basic balance of patients. There is a necessity of the further study to influence of the balanced infusion therapy on the results of treatment of patients with head injury.

*Key words:* hypertensive hypervolemia hemodilution, balanced infusion therapy, cerebral perfusion.