

ПИЛИПЕНКО М.М.¹, ДУБРОВ С.О.^{2,3}

ТРАНСФУЗІЙНА ТА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ МАСИВНІЙ КРОВОВТРАТІ. ЧАСТИНА 2. ФІЗІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ВИКОРИСТАННЯ ЕРИТРОЦИТІВ, ЯК КОМПОНЕНТУ ГЕМОСТАТИЧНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ

¹Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна²Міністерство охорони здоров'я України³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

АБСТРАКТ

Масивні кровотечі (МК) залишаються основною причиною смертей, які можна попередити як при планових, так і при ургентних оперативних втручаннях, як при травмах, отриманих в цивільних умовах, так і при бойових пораненнях. Сучасні принципи лікування МК передбачають швидке проведення гемостатичної ресусцитації за рахунок швидкої трансфузії еритроцитів, що забезпечують транспорт кисню та факторів згортання, які активно втрачаються під час формування тромбів. Гемостатична ресусцитація МК не передбачає переливання ані колоїдних, ані кристалоїдних розчинів, які входили в алгоритми інфузійно-трансфузійної терапії геморагічного шоку протягом багатьох десятиріч. Кристалоїди на сьогодні залишаються першою лінією інфузійної терапії гіповолемії, викликаного крововтратою помірної інтенсивності, але при МК їх застосування повинно бути переглянуто в бік суттєвого зменшення. Звичка розпочинати інфузійно-трансфузійну терапію МК з колоїдних та кристалоїдних розчинів базувалася на хибному уявленні про те, що ліпше дати змогу витікати розведений крові, а потім, вже після хірургічної зупинки кровотечі, відновити дефіцит еритроцитів/гемоглобіну, а також факторів згортання. За останні два десятиріччя було чітко встановлено, що таке уявлення хибне передусім тому, що розведення крові як колоїдами, так і кристалоїдами, призводить до клінічно значимих порушень коагуляції. Одним з провідних механізмів порушення коагуляції при розведенні крові є те, що при зниженні гематокриту менше 0,3, еритроцити втрачають здатність відтіснити тромбоцити до стінок дрібних судин і втрачають з кров'ю, що виливається з судин дрібного та середнього діаметру суттєво зростає. Крім того, рання інфузія колоїдів та кристалоїдів може суттєво підвищити артеріальний тиск (АТ), що може сприяти вимиванню з ушкоджених судин первинних тромбів. Оскільки більшість кристалоїдних розчинів мають вищу концентрацію хлору і нижчий рівень рН, ніж в плазмі крові, то вони можуть викликати гіперхлоремічний ацидоз, що може додатково погіршувати коагуляцію. В результаті цих механізмів надійного гемостазу вдається досягнути пізніше, об'єм крововтрати суттєво збільшується і об'єм геотрансфузій, який потрібен для компенсації збільшеної крововтрати, теж суттєво зростає. Тому в цій роботі ми наведемо патофізіологічні обґрунтування потенційної шкоди від ранньої масивної інфузії як колоїдних, так і кристалоїдних розчинів, а також потенційної користі від раннього використання еритроцитарних компонентів крові (ЕКК), як ключового компоненту гемостатичної ресусцитації при МК. Зокрема, ми наведемо фізіологічні аспекти киснево-транспортної функції крові та транспорту вуглекислого газу, участі еритроцитів у коагуляційному каскаді та їх волемічну функцію. Всі ці фізіологічні обґрунтування переконливо доводять необхідність трансфузії при МК саме еритроцитів та плазми крові, а не заміщення втраченої крові розчинами колоїдів чи кристалоїдів.

Ще одним патофізіологічно обґрунтованим методом зменшення інтенсивності кровотечі є пермісивна артеріальна гіпотензія, про яку ми вже згадували в нашій попередній публікації. У ній ми також окреслили принципи проведення трансфузійної та інфузійної терапії при масивній неочікуваній інтраопераційній крововтраті. В наступній публікації ми плануємо окреслити роль факторів згортання та тромбоцитів, як неодмінних компонентів гемостатичної ресусцитації, та розглянути роль теплої цільної крові за умов дефіциту чи відсутності цих ключових компонентів.

Ключові слова: масивна кровотеча, масивна крововтрата, тяжка кровотеча, коагулопатія споживання, гіпокоагуляція, коагулопатія розведення, пермісивна артеріальна гіпотензія, гемостатична ресусцитація, цільна кров, еритроцитарні компоненти крові.

Для кореспонденції: ПИЛИПЕНКО МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ, Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №2, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: maxpyl@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-4399-8777>

ВСТУП

Не зважаючи на всі зусилля лікарів та науковців, які були віддані на вирішення проблеми з МК, ця патологія залишається основною причиною летальності, яку можна попередити як при тяжкій політравмі та пораненнях в мирних умовах, так і при бойових ураженнях [1, 2]. Якщо виникає МК, і людина у великій кількості втрачає цільну кров, то в неї швидко розвивається та прогресує шок, і на фоні тяжкого шоку та вираженої/критичної гіповолемії виникає ризик зупинки серця. Смерть від неконтрольованої крововтрати зазвичай виникає у перші 6 год після травми [3]. При розвитку МК та зниженні АТ, на перший погляд, треба було б це зниження компенсувати і невідкладно підняти АТ, щоб запобігати розвитку шоку. Така стратегія була основною протягом багатьох десятиліть і її намагалися впроваджувати в клінічну практику не тільки в операційній під час хірургічної зупинки кровотечі, але й у приймальному відділенні і, навіть, на догоспітальному етапі. Разом з тим, численні експериментальні дослідження на тваринах продемонстрували, що штучне підняття АТ до остаточної хірургічної зупинки МК зриває патофізіологічні компенсаторні механізми адаптації організму до крововтрати, що триває [4]. Ятрогенно викликаний зрив тонкої рівноваги між прогресуванням крововтрати і адаптаційними реакціями організму особливо небезпечний на догоспітальному етапі, коли пацієнт ще не доїхав до анестезіолога, який може цілеспрямовано коригувати вітальні порушення. Ефективність стратегії «scoop and run» – «хапай і біжи», коли зусилля персоналу швидкої медичної допомоги спрямовані лише на зупинку зовнішніх кровотеч, контроль дихальних шляхів і дихання, а після цього на якнайшвидшу доставку пацієнта в лікарню, доведена в цілому ряді клінічних досліджень.

В нашій попередній публікації ми вже зазначали, що для клінічного використання найбільш прийнятним діагностичним критерієм МК є втрата половини ОЦК за період до 3 год або крововтрата з темпом понад 150 мл/хв (тривалістю понад 10 хв) [5]. Ми наводили теж, що, окрім діагнозу МК, виділяють також проміжний діагноз – тяжкі кровотечі (ТК), при яких втрачається понад 20 % ОЦК. Якщо при МК геморагічний шок розвивається майже завжди, то при ТК він може виникати лише у певної категорії пацієнтів. Оскільки при затримці остаточного гемостазу ТК може прогресувати до рівня МК, а на початку крововтрати терміни її завершення не відомі, то на етапі початку крововтрати ці терміни можуть використовуватися як синоніми. В подальшому, синонімом ТК є стан, близький до діагностичних критеріїв шоку, а синонімом МК може бути геморагічний шок тяжкого ступеню.

В патофізіології геморагічного шоку виділяють декілька фаз. Відразу після початку крововтрати організм включає компенсаторні механізми, які забезпечують вазоконстрикцію, залучення до судинного русла позасудинної (інтерстиційної) рідини, і поступово розвивається фізіологічна гемодилуція. Якщо невдовзі після цього хворий чи постражданий отримує ще й значний об'єм інфузії, то ця гемодилуція може вже бути неконтрольованою, а отже – не фізіологічною. У разі продовження крововтрати і прогресування шоку провідними стають одночасно декілька механізмів, зокрема:

- гіповолемія і зниження АТ та серцевого викиду;
- зниження перфузії тканин, порушення метаболізму та розвиток ацидозу;
- втрата факторів коагуляції та розвиток коагулопатії споживання.

При затримці з остаточною зупинкою кровотечі та із заміщенням втраченої крові, крововтрата та шок невпинно прогресують, і, врешті-решт, настає декомпенсація, яка призводить до термінального/агонального стану з наступною зупинкою кровообігу. Оскільки на практиці при МК швидка зупинка кровотечі не завжди можлива (навіть хірургічним шляхом), то для підтримки кровообігу необхідно забезпечити постійне та тривале відновлення крововтрати за рахунок проведення гемотрансфузії у тому ж темпі, в якому пацієнт втрачає свою кров. Така гемотрансфузія може бути чи не єдиним шляхом підтримки життя травмованого чи пораненого. Стратегія підтримки життя тяжко травмованих шляхом компенсації крововтрати, що продовжується, за рахунок проведення масивних трансфузій до моменту зупинки кровотечі отримала окрему назву – Damage Control Resuscitation. Дослівно цей термін означає – «ресусcitaція, що контролює ушкодження», а по суті – ресусcitaція, яка підтримує життя.

Якщо б втрату цільної крові була змога замінити саме теплою цільною кров'ю, то всі вказані порушення могли б бути швидко компенсовані чи ліквідовані. На жаль, в силу організаційних, логістичних та юридичних труднощів швидке переливання теплої цільної крові утруднене, а в більшості випадків і не можливе. У цій публікації ми наводимо фізіологічні обґрунтування, чому саме тепла цільна кров була б найбільш ефективною у лікуванні МК, та як за її відсутності найбільш ефективно провести трансфузію компонентів та препаратів крові. Крім того, ми наводимо патофізіологічно обґрунтовані пояснення, чому розчини колоїдів та кристалоїдів, які десятиліттями використовували як стартові при лікуванні МК, насправді не тільки не приносять користі, але можуть бути ще й шкідливими для таких пацієнтів [6]. Не підтвердили

очікуваних ще в кінці ХХ ст. сподівань на позитивний ефект і гіпертонічних розчинів NaCl, і на сьогодні їх не рекомендують до застосування при МК та геморагічному шоці [7, 8]. Неефективність гіпертонічних розчинів пояснюють їх осмотичним навантаженням на нирки, що проявлялося підвищенням частоти ниркової недостатності, а також хоч і тимчасовим, але вірогідно клінічно-значимим підвищенням АТ, що проявлялося зростанням об'єму крововтрати [4].

З урахуванням набагато меншої вартості кристалюїдів, порівняно з іншими інфузійними розчинами, вони залишаються засобом вибору для лікування гіповолемії, пов'язаної з кровотечами помірного ступеню тяжкості, але при ТК та МК їх застосування до остаточної зупинки кровотечі слід суттєво обмежити.

Ключовими компонентами крові, які слід застосовувати при МК є еритроцитарні компоненти крові (ЕКК), на фізіологічні значення яких ми фокусуємося в цій публікації, а також свіжозаморожена плазма (СЗП), тромбоцитарні компоненти крові (ТКК) та тромбоконцентрат (ТК) – тема наступної публікації. Серед препаратів крові для лікування МК найбільш вагомими є криопреципітат, концентрат факторів згортання, концентрат фібриногену, фізіологічну роль яких ми плануємо окреслити в наступному номері журналу.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ

Більшість анестезіологів фокусується на киснево-транспортній функції еритроцитів, яка безумовно, є провідною. Але, окрім киснево-транспортної функції, існує ще декілька ключових фізіологічних функцій еритроцитів, зокрема:

- транспорт вуглекислого газу;
- участь у коагуляційному каскаді;
- волемічна функція.

На відміну від фізіологічних умов, коли нормальна кількість еритроцитів забезпечує всі перелічені функції з запасом (наприклад, для виконання інтенсивних фізичних навантажень), при МК ці функції можуть бути суттєво порушеними. Тому ми спробуємо детально окреслити ключові порушення кожної з цих функцій.

КИСНЕВО-ТРАНСПОРТНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЇЇ ПОРУШЕННЯ ПРИ МК

В нормі хвилинна доставка кисню (DO_2) пропорційна кисневій ємності крові (CaO_2) і серцевому викиду (CO – cardiac output). У свою чергу киснева ємність крові визначається передусім рівнем гемоглобіну та його насиченням киснем SaO_2 (за формулою $1.39 \times Hb \times SaO_2/100$) та об'ємом кисню, розчиненого в плазмі крові ($0.003 \times PO_2$), який зазвичай настільки малий (0,2-0,3 мл при

PaO_2 65 – 100 мм рт. ст.), що ним можна знехтувати. Таким чином, при рівні гемоглобіну (Hb) 130 г/л, SaO_2 99 % в 1 л крові міститься:

$$CaO_2 = (1.39 \times 130 \times 99/100) + (0.003 \times 100) = 179 \text{ мл кисню.}$$

При серцевому викиді 5 л/хв щохвилини переноситься (доставляється тканинам) приблизно 900 мл/хв кисню:

$$DO_2 = CaO_2 \times CO = 179 \times 5 = 895 \text{ мл/хв кисню.}$$

В спокої споживання кисню (VO_2), як правило, варіює в межах від 110 до 160 мл/хв/м² і становить 180 – 280 мл/хв, у середньому 230 мл. При критичних станах VO_2 зменшується і, зазвичай, для розрахунків у пацієнтів, що перебувають у ВІТ, беруть значення 200 мл/хв. За такої потреби відсоток споживання кисню (його коефіцієнт екстракції з артеріальної крові – O_2ER) становить приблизно 22 %:

$$O_2ER = VO_2 : DO_2 = 200 : 895 = 0,22$$

У разі екстракції кисню 22 % сатурація крові, що притікає до легень (SvO_2) буде близько 77 %:

$$SaO_2 - O_2ER = 99 \% - 22 \% = 77 \%$$

Іншими словами, якщо молекули гемоглобіну крові, яка притікає до легень, насичені в середньому на 75 %, то більшість з цих молекул до легень приносять три з чотирьох можливих для приєднання молекул кисню. А в легенях більшість молекул гемоглобіну приєднує ще одну молекулу кисню на останнє вакантне місце. Показники SvO_2 в межах 70-80 % часто зустрічаються в аналізах пацієнтів, що перебувають у ВІТ та під час анестезії, в яких не порушені ані киснева ємність крові, ані серцевий викид.

При гострій масивній крововтраті, наприклад 2,5 л, що відповідає половині ОЦК (7 % від маси тіла людини 70 кг), киснево-транспортна ємність крові теж знижується вдвічі. Компенсаторна тахікардія при такій крововтраті не може компенсувати різке зниження серцевого викиду і ХОК теж нерідко знижується вдвічі. За таких умов, хоча рівень гемоглобіну в перші хвилини ще не встиг суттєво змінитися, проте доставка кисню знижується вдвічі ($DO_2 = CaO_2 \times CO = 179 \times 2,5 = 447,5$ мл/хв), а SvO_2 вже буде близько 54 %. Якщо крововтрата на цьому етапі зупинена, то по мірі розвитку компенсаторної гемодилуції, коли рідина з інтенстиційного простору переміщується в судинне русло. При цьому з одного боку, рівень гемоглобіну буде прогресивно знижуватися (навіть за відсутності інфузійної терапії), а з іншого – за рахунок зростання ОЦК серцевий викид може пропорційно збільшуватись. У такому разі, SvO_2 буде ще тривалий час залишатися на низькому рівні.

На сьогоднішній день, на жаль, рутинна практика полягає у тому, що часткового відновлення ОЦК і відновлення серцевого викиду на першому

етапі прагнуть досягти за рахунок довенного введення рідини, яка не містить еритроцитів. Але, у такому разі, швидко відбувається гемодилуція зі зниженням концентрації гемоглобіну і гематокриту, і ці фактори не дозволяють суттєво підвищити доставку кисню. Для простоти обчислення ми розглянемо випадок, коли для відновлення нормального серцевого викиду 5 л/хв довелося провести масивну інфузію кристаліду. У цьому випадку, якщо за рахунок гемодилуції рівень гемоглобіну та гематокриту знизився удвічі, то відповідно доставка кисню теж залишиться вдвічі меншою від норми:

$$DO_2 = CaO_2 \times CO = (1.39 \times 75 \times 99/100) \times 5 = 79,5 \times 5 = 447,5 \text{ мл/хв}$$

При цьому SvO₂ може теж залишатися низькою (близько 54 %), як і в попередньому прикладі. В обох випадках, на перший погляд, доставка кисню хоча і вдвічі знижена, але все ще в 2,5 рази перевищує потреби і оксигенація тканин не страждає. Проте, зниження сатурації змішаної венозної крові свідчить про підвищену екстракцію кисню тканинами.

Таким чином, і наведені фізіологічні розрахунки, і дані експериментальних досліджень, і дані клінічних досліджень, та їх системних оглядів, а також метааналізів, свідчать про те, що при проведенні реанімації при МК цільною кров'ю, а також ЕКК є методом вибору [4, 9].

НАСЛІДКИ ПОРУШЕННЯ КИСНЕВО-ТРАНСПОРТНОЇ ФУНКЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ МК

При станах, пов'язаних зі зниженням транспорту кисню на фоні МК, гіпотермії та зниження синтезу 2,3 – дифосфогліцерату, суттєво зростає спорідненість гемоглобіну з киснем і його віддача тканинам утруднюється. Крім того, в умовах шоку завжди присутня нерівномірність і мозаїчність перфузії різних органів. і органи спланхнічної зони страждають першими. За рахунок значного підвищення симпатичного тону та концентрації в крові катехоламінів розвивається виражена вазоконстрикція, особливо в спланхнічній зоні. Тому зниження показника SvO₂ < 60 % свідчить про кисневе голодування певних внутрішніх органів внаслідок ішемії, яка викликана МК. У свою чергу, SvO₂ < 50 % вже свідчить про клінічно значимі глобальні порушення (глобальну ішемію та тканинну гіпоксію). Поряд зі зниженням показників SvO₂ та DO₂, глобальна ішемія проявляється, передусім, зниженням показника споживання кисню (VO₂). Цей показник найбільш інформативний не тільки як маркер тяжкості глобальної ішемії, але й як предиктор виживання хворих, які перебувають у критичному стані. Проте, для визначення рівня VO₂ необхідно застосовувати сучасні засоби моніторингу, які ґрунтуються на точному вимірюван-

ні серцевого викиду та артеріо-венозної різниці за киснем. У пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ), показник VO₂ (та інші ключові метаболічні показники) можуть бути розраховані на основі кількісної (волюметричної) оксиметрії та волюметричної капнографії. На жаль, як моніторинг серцевого викиду, так і волюметричної оксиметрії та капнографії все ще малодоступні в нашій країні.

При геморагічному шоці показник VO₂ корелює не тільки з показниками SvO₂ та DO₂, але й з гематокритом. Ці твердження ґрунтуються на експериментальних даних, які показують, що VO₂ починає знижуватися при зниженні гематокриту < 20, тобто вдвічі від норми [10]. Слід підкреслити, що навіть незначне зниження показника VO₂ вже свідчить про ішемію деяких внутрішніх органів (передусім, в спланхнічній зоні).

При низьких показниках SvO₂, окрім потенційного ризику ішемічного ушкодження органів спланхнічної зони, може розвиватися ще й ішемічне ушкодження легеневої паренхіми. Це відбувається тому, що оксигенація паренхіми легень меншою мірою здійснюється з артеріального басейну бронхіальних артерій, а більшою мірою з венозної крові, яка притікає до легень, а також безпосередньо з альвеол. При критичних станах і тяжкому геморагічному шоці, в багатьох ділянках легень (як на самостійному диханні, так і на ШВЛ) виникає гіповентиляція і порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень. В місцях, де аерація легень різко знижена, оксигенація легеневої паренхіми напряму залежить від сатурації змішаної венозної крові, що притікає до неї. Якщо ж показник SvO₂ < 60 %, а тим більше, коли він < 50%, то розвивається клінічно значиме ушкодження паренхіми (особливо погано вентильованих ділянок легень). Ступінь тяжкості цього ушкодження легень, а відповідно і тривалість МВ, залежить від тривалості шоку.

Отже, наведені вище фізіологічні передумови та розрахунки демонструють, що рівень гемоглобіну і гематокриту при тяжкому геморагічному шоці є вкрай важливими, а іноді і визначальними. Компенсація крововтрати інфузійними розчинами, які не переносять кисень, хоч і підвищує серцевий викид, але майже пропорційно знижує рівень гемоглобіну, а відповідно і кисневу ємність кожного літра крові.

РОЛЬ ЕРИТРОЦИТІВ В ТРАНСПОРТІ ВУГЛЕКИСЛОГО ГАЗУ

В капілярах тканин вуглекислий газ (CO₂) надходить в еритроцит, де з гемоглобіном напряму зв'язується лише незначна його частина (близько 23 % CO₂). Проте, саме в еритроциті з вуглекислого газу (CO₂) та води (H₂O) карбоангідраза синтезує вугільну кислоту (H₂CO₃). Вугільна кисло-

та, в свою чергу, розпадається вже на іон водню (H^+) та карбоксильну групу (HCO_3^-), яка виходить в плазму і там поповнює гідрокарбонатну буферну систему крові. В тому ж таки еритроциті гемоглобін зв'язує водень, утворюючи дезоксигемоглобін і транспотрує іони водню до легень. В легенях водень знову зв'язується з карбоксильною групою HCO_3^- плазми, а потім вже розщеплюється на вуглекислий газ (CO_2) та воду (H_2O).

Прогресивне зниження концентрації вуглекислого газу на видиху ($EtCO_2$) свідчить про зниження серцевого викиду (СВ) та хвилинного об'єму кровообігу (ХОК); пороговим значенням для МК іноді вважають $EtCO_2 < 25$ мм рт. ст. (на фоні попередньої нормовентиляції), а пороговим значенням для встановлення безпосередньої загрози зупинки серця в найближчі хвилини є $EtCO_2 < 20$ мм рт. ст.

Хоча еритроцити є вкрай важливою транспортною системою для CO_2 , проте його доставка із тканин до легень залежить від серцевого викиду та ХОК, а виділення з організму залежить, передусім, від величини хвилинної вентиляції легень. При зниженні ХОК кров приносить до альвеол значно менше CO_2 , і він швидко дифундує в альвеоли. Якщо хворий перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ), то CO_2 швидко вимивається з альвеол і концентрація вуглекислого газу на видиху ($EtCO_2$)

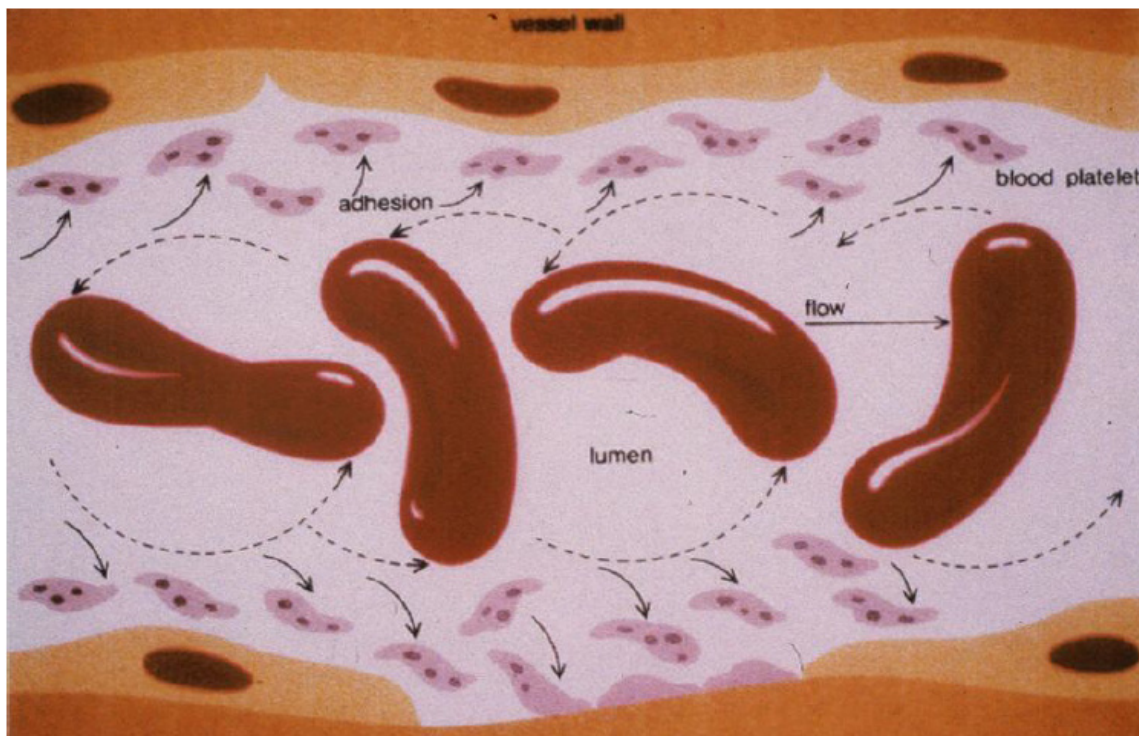
теж швидко знижується. Тому, при незмінній хвилинній вентиляції легень, прогресивне зниження $EtCO_2$ свідчить про зниження серцевого викиду та ХОК. Пороговим значенням для підтвердження того, що кровотрата вже досягла рівня МК, іноді вважають $EtCO_2 < 25$ мм рт. ст. (на фоні попередньої нормовентиляції). Якщо ж $EtCO_2$ продовжує прогресивно знижуватися до рівня < 20 мм рт. ст., то це вже свідчить про безпосередню загрозу зупинки серця в найближчі хвилини.

Таким чином, зниження транспорту вуглекислого газу від тканин до легень відбувається часто, зниження його виділення із організму в легенях при проведенні ШВЛ навіть при МК клінічно проявляється рідко (передусім, при гіповентиляції та підвищеному внутрішньолегеновому шунтуванні крові). Низький рівень гемоглобіну та гематокриту може погіршувати ситуацію саме із транспортом вуглекислого газу від тканин до легень.

УЧАСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ В КОАГУЛЯЦІЙНОМУ КАСКАДІ

Наприкінці минулого сторіччя встановлено вагомий вплив еритроцитів на гемостаз шляхом біохімічних і фізіологічних факторів (механізмів). Еритроцити сприяють:

- генерації тромбіну і покращенню функції тромбоцитів (тромбоцитарному гемостазу);



Малюнок 1. Рух еритроцитів по центру судини та їх ротація відштовхують тромбоцити на периферію, до стінки судини. Повільний пристінковий рух тромбоцитів дозволяє їм ефективно розпізнавати колаген при ушкодженні ендотелію судин і розпочинати процес агрегації з формуванням первинного тромбоцитарного згустку.

- маргінації тромбоцитів (відтісненню їх до стінки дрібних судин) [11];
- формуванню тромбу і наповненню його об'єму при потраплянні в сітку, яку формує фібрин.

Ці коагуляційні ефекти відбуваються лише за достатнього рівня гематокриту ($> 0,3$). Фактор гематокриту особливо важливий для зміщення тромбоцитів до стінок судин, коли еритроцити переміщуються по центру судин і, тим самим, можуть відтіснити тромбоцити на периферію кровотоку. Коли еритроцитів достатня кількість, то за рахунок їх негативного заряду вони відштовхуються від стінки артеріоли і переміщуються по центральній осі судини (в центрі кровотоку). Своєю масою і ротацією еритроцити відштовхують тромбоцити до стінки судини, де тромбоцити вже рухаються значно повільніше (мал. 1). Повільне переміщення тромбоцитів уздовж стінок судин є запорукою їх ефективної агрегації при контакті з колагеном, який вивільняється при uszkodженні ендотелію судини, і подальшому формуванню первинного тромбоцитарного згустку.

При одному й тому ж темпі кровотечі, швидкість втрати тромбоцитів різко зростає при зниженні гематокриту менше 0,3. У разі ж зниження гематокриту менше 0,3 рух еритроцитів стає турбулентним і тромбоцити переміщуються з еритроцитами і втрачаються при uszkodженні судин дрібного та середнього діаметру. Тому, підтримання достатнього рівня гематокриту за рахунок вчасної та достатньої за об'ємом гемотрансфузії, є ключовим фактором при проведенні гемостатичної ресусцитації. Це особливо важливо при МК у випадках дефіциту тромбоцитарної маси чи концентрату тромбоцитів.

В декількох дослідженнях продемонстровано, що гостре зниження гематокриту супроводжується підвищенням часу кровотечі, а після відновлення/нормалізації гематокриту час кровотечі нормалізується [12, 13]. Це, імовірно, пов'язано з ферментом еластазою на поверхні мембрани еритроцитів, яка може активувати ІХ фактор коагуляції [14, 15].

ВОЛЕМІЧНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ

Суша маса еритроциту складає приблизно 40 % від його маси, а вода близько 60 %. Близько 95 % від сухої маси складає гемоглобін, і при його концентрації 130 г/л саме глобін складає найбільшу білкову масу в крові, що сприяє утриманню еритроцитами форми. За нормального гематокриту еритроцити займають 40-45 % від об'єму крові. Зниження гематокриту удвічі означає, що і об'єм еритроцитів знизився удвічі, а отже, створюються передумови для зниження ОЦК. На відміну від

альбуміну, який при певних умовах може виходити з кров'яного русла (екстравазація альбуміну нерідко відбувається в легеневих капілярах), як глобін, так і рідина, яка постійно перебуває в еритроцитах, практично не зазнають екстравазації. Важливим є і той факт, що період, за який еритроцит в середньому проходить велике і мале кола кровообігу, складає від 40 с до 1 хвилини. Для порівняння, як у білків плазми крові, так і у лейкоцитів та тромбоцитів цей період значно довший (за рахунок більш тривалого перебування в капілярах), і складає декілька хвилин. У іонів плазми крові, глюкози та інших дрібних молекул (таких, як багатомольні спирти), які здатні проникати через капілярні пори в тканини, цей період ще довший, оскільки в артеріальному кінці капіляра вони разом з рідиною секретуються в інтерстицій. У венозному кінці капіляру дрібні молекули реабсорбуються і, разом з рідиною, знову потрапляють у плазму крові. Все це обумовлює той факт, що після гострої масивної крововтрати переливання еритроцитів є найбільш ефективним методом не тільки підтримки киснево-транспортної функції, а й корекції різко вираженої гіповолемії та забезпечення прийняттого рівня АТ. Це твердження підкріплено результатами численних експериментальних та клінічних досліджень. Так, ще в 2006 р., один з визнаних експертів з лікування геморагічного шоку Річард Даттон рекомендував раннє проведення гемотрансфузій у пацієнтів з прогресуванням наростання рівня лактату > 4 ммоль/л та дефіциту основ ВЕ > 4 мекв/л [16].

ПЕРЕЛИВАННЯ ТЕПЛОЇ ЦІЛЬНОЇ КРОВІ (ЦК)

Застосування теплої ЦК ефективніше в лікуванні коагулопатії, викликаній масивною кровотечею, ніж застосування компонентів крові, навіть у рекомендованому співвідношенні 1:1:1. Такі висновки базуються на основі численних експериментальних досліджень та багатьох серій клінічних спостережень, проте результатів якісних крупних рандомізованих, контрольованих досліджень все ще бракує.

Існує низка фізіологічних передумов того, що тепла ЦК швидше стабілізує показники коагуляції реципієнта, ніж компоненти крові в еквівалентній кількості, які зберігалися протягом певного часу. Зокрема, трансфузія теплої ЦК може зменшувати чи нівелювати запальну відповідь, викликану проведенням масивної ресусцитації кристалідами при політравмі [17]. Крім того, трансфузія СЦК може зменшувати викликану кристалідами гемодилуцію, а також відновлювати фізіологічні показники в'язкості крові [18]. Відновлення в'язкості крові сприяє стабілізації АТ, тому трансфузія як

ЦК, так і ЕКК може поліпшувати показники гемодинаміки при геморагічному шоці краще, ніж інфузія кристалоїдів [9].

Результати вищеперерахованих досліджень свідчать про переваги трансфузії теплої ЦК над ЕКК в поєднанні з свіжозамороженою плазмою та тромбоцитами. Це обумовлено:

- наявністю в теплій ЦК всіх факторів згортання та тромбоцитів;
- високою функціональністю еритроцитів;
- відсутністю необхідності зігрівання крові, яка переливається ще теплою (на відміну від інших розчинів, які потребують попереднього зігрівання), що пов'язано зі зниженням ризику розвитку гіпотермії;
- застосуванням простого та легкого обладнання, необхідного для переливання, на відміну від великої ваги кристалоїдних розчинів для інфузії (перевага, передусім, при проведенні військових спецоперацій);
- простотою, порівняно з застосуванням компонентів крові у співвідношенні 1:1:1;
- зниженням ризику розвитку гіпокальціємії, порівняно з застосуванням компонентів крові;
- меншим об'ємом трансфузій, порівняно з застосуванням компонентів крові;
- трансфузіями від меншої кількості донорів, порівняно з застосуванням компонентів крові.

ПЕРМІСИВНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПОТЕНЗІЯ ТА ТИТРОВАНА ГІПОТЕНЗИВНА РЕСУСЦИТАЦІЯ, ЯК ЗАСОБИ ЗМЕНШЕННЯ КРОВОВТРАТИ ПРИ МК

Пермісивною, тобто дозволеною, артеріальною гіпотензією вважають таку, що виникає спонтанно на фоні МК і її розвиток може тимчасово знизити темп крововтрати, тому вона не потребує агресивної корекції. Під агресивною корекцією розуміють швидко інфузію кристалоїдних чи колоїдних розчинів, а також використання вазопресорів у середніх чи високих дозуваннях. Заміщення втраченої крові цільною кров'ю, або компонентами цільної крові у співвідношенні, яке схоже на цільну кров, не вважають агресивним.

Фізіологічними передумовами для підтримки зниженого АТ є те, що при незмінному діаметрі судини і в'язкості крові кількість рідини що проходить через судину пропорційна градієнту тиску на її проксимальному та дистальному кінцях. Коли при масивній зовнішній артеріальній кровотечі дистальний кінець судини ушкоджений, то тиск в місці витікання крові дорівнює атмосферному. Якщо при ушкодженні внутрішніх органів кров витікає з артерії у великі порожнини, то тиск в ушкодженій ділянці судини близький до тиску в порожнині тіла, куди відбувається кровотеча. В обох

випадках об'єм крові, який втрачається з цієї судини, практично напряму залежить від величини АТ. При паренхіматозних кровотечах тиск в артеріолах та капілярах, які кровоточать не напряму, теж чітко залежить від рівня АТ. При ізольованих венозних кровотечах (які бувають не часто) рівень АТ лише опосередковано впливає на градієнт тиску в ушкоджених венах (передусім через об'ємну швидкість кровотоку). Таким чином, існують фізіологічні передумови того, що зниження системного АТ може зменшити темп кровотечі, а отже, і величину крововтрати. Публікації окремих клінічних спостережень, які свідчили про зменшення крововтрати і сприятливі результати лікування при застосуванні пермісивної артеріальної гіпотензії до остаточної зупинки кровотечі з'являлись ще на початку і в середині ХХ ст. [19, 20, 21]. Більш систематичні роботи були опубліковані з цієї теми наприкінці ХХ ст. [22, 23, 24].

Останнім часом ця концепція набула подальшого розвитку та все ширше впроваджується в клінічну практику, про що свідчать публікації авторів з різних країн світу [25-29].

В результаті клінічних спостережень, експериментальних досліджень на тваринах та останніх клінічних досліджень була розроблена тактика титрованої гіпотензивної ресусцитації (Titrated Hypotensive Resuscitation – THR). Ця тактика на початку була розроблена у хворих, в яких ресусцитацію проводять за збереженого рівня свідомості. Наявність у хворих чи постраждалих свідомості на фоні зниженого АТ свідчить, що перфузія мозку достатня і опосередковано свідчить про задовільну чи прийнятну перфузію й інших органів та систем. Титрована гіпотензивна ресусцитація спочатку була випробувана та перевірена для лікування артеріальних кровотеч і було встановлено, що на фоні артеріальної гіпотензії може виникати спонтанна зупинка навіть кровотеч з крупних судин. Було встановлено, що за умов артеріальної гіпотензії вазоспазм і ретракція артерій відбувається ефективніше, ніж за умов нормотензії. В подальшому ця тактика була перевірена також на паренхіматозних кровотечах, де було підтверджено її спроможність знижувати крововтрату до моменту спонтанної чи хірургічної зупинки кровотечі.

БЕЗПЕЧНІСТЬ ПЕРМІСИВНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ ТА ТИТРОВАНОЇ ГІПОТЕНЗИВНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ ПРИ МК

На сьогоднішній день більшість авторів вважають, що цілком безпечним є короточасне зниження рівня середнього АТ (САТ) до 65 мм рт. ст. Прикладами АТ, при якому САТ буде 65 мм рт. ст., є 85/55 мм рт. ст., 90/50 мм рт. ст. Разом з тим, ко-

роточасне зниження САТ до рівня 55-60 мм рт. ст. на піку кровотечі з крупної артерії теж може буди допустимим, якщо така гіпотензія не загрожує виникненням зупинки серця. Прикладами АТ, при якому САТ буде 55 мм рт. ст., є 75/45 мм рт. ст., 80/40 мм рт. ст. Безпосередні ризики виникнення колапсу виникають при ще нижчих тисках. Так, у великому когортному дослідженні, яке було спеціально присвячене визначенню тиску колапсу у пацієнтів, що перебувають в критичному стані, встановлено, що найчастіше колапс виникав при систолічному АТ ≤ 60 мм рт. ст., або середньому АТ ≤ 45 мм рт. ст., та діастолічному АТ ≤ 40 мм рт. ст. [30]. Разом з тим, у хворих з ураженням мозку та ризиком виникнення внутрішньочерепної гіпотензії, межі безпечних значень артеріального тиску зовсім інші. Зокрема, при середньому АТ ≤ 65 мм рт. ст. вже може розвиватися ішемія мозку, тому тиск 85/55 мм рт. ст. вже не є цілком небезпечним навіть за умов МК (див. нижче).

Окремою групою є постраждалі та поранені з кровотечами на фоні черепно-мозкової травми (ЧМТ) і черепно-мозковими пораненнями (ЧМП). В них ризики ішемії мозку, пов'язаної з артеріальною гіпотензією, можуть бути більш суттєвими, ніж ризики збільшеного об'єму крововтрати. Тому, за наявності травми чи поранень мозку, до проведення декомпресії мозку керовану артеріальну гіпотензію чи титровану гіпотензивну ресусцитацію застосовувати не рекомендують. Крім того, з обережністю слід застосовувати тактику керованої гіпотензії у дітей до 16 років, у вагітних і у осіб літнього та старечого віку. У всіх цих категорій хворих при МК слід докласти більших зусиль для пошуку достатніх об'ємів компонентів та препаратів крові, для того, щоб підтримувати тиск та перфузію органів на достатньому рівні у більш фізіологічний спосіб. Такий же підхід з ескалацією трансфузійної терапії запроваджують і у пацієнтів, у яких на знижених рівнях АТ протягом певного часу вдавалося підтримувати свідомість та інші показники прийнятного функціонування органів та систем, але в певний момент починають з'являтися ознаки декомпенсації.

Не зважаючи на патофізіологічне обґрунтування принципів пермісивної гіпотензії, титрованої гіпотензивної ресусцитації і наявність окремої серії клінічних спостережень з позитивними результатами застосування цих принципів, дотепер бракує даних якісних клінічних досліджень, що свідчать про їх ефективність [31, 32]. Відсутність позитивних результатів передусім пов'язують з неоднорідністю груп (різні фізіологічні параметри, як критерії включення в дослідження, різні джерела кровотечі, різний час застосування вазопресорів) і малими вибірками пацієнтів, що були

включені в дослідження [4]. Тому для більш чіткого визначення ефективності та безпечності гіпотензивної ресусцитації необхідне проведення подальших досліджень, які будуть глибше оцінювати індивідуальний підхід до включених в дослідження пацієнтів [33].

РЕСУСЦИТАЦІЯ ПІСЛЯ ОСТАТОЧНОЇ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ

Якщо для зменшення крововтрати до хірургічної чи спонтанної зупинки кровотечі підтримували помірну артеріальну гіпотензію, або вона була вираженою унаслідок складнощів з менеджментом АТ, то після зупинки кровотечі слід якомога швидше його нормалізувати. Насправді важливим є не сам рівень АТ, а пов'язані з ним серцевий викид, ХОК та перфузія органів та систем, а також відновлення нормального чи хоча б прийнятного транспорту кисню. Як вже неодноразово зазначалося вище, найкращим засобом для відновлення втраченої крові є цільна кров, або компоненти крові, які найближче до цільної крові (співвідношення ЕКК, СЗП та тромбоцитів 1:1:1 або принаймні 2:1:1). При проведенні трансфузійної терапії вкрай важливим є зігрівання крові.

У більшості випадків за наявності достатньої кількості венозних доступів гемотрансфузія може бути проведена у звичайний спосіб через крапельниці, що призначені для переливання крові. Іноді для пришвидшення ресусцитації використовують системи, які дозволяють переливати кров під тиском. У разі ж необхідності і швидкого переливання компонентів крові, і одночасного їх зігрівання, в розвинених країнах часто використовують ролерні апарати для швидкої інфузії типу Belmont. Ці апарати дозволяють швидко підігрівати навіть великі об'єми крові до необхідної температури, не сповільнюючи при цьому швидкість інфузії.

DAMAGE CONTROL РЕСУСЦИТАЦІЯ ДО ОСТАТОЧНОЇ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ

Якщо лікарі борються за життя хворого, постраждалого чи пораненого, що перебуває в критичному чи термінальному стані внаслідок найбільш тяжкої та швидкої МК, яку не можна зупинити хірургічним шляхом, то єдиним засобом підтримки його життя є ресусцитація контролю ушкоджень (damage control resuscitation). Вона полягає у тому, що при МК, що триває, на фоні тяжкого чи термінального шоку необхідно обрати настільки високу швидкість трансфузії, щоб вона була як мінімум не нижчою, ніж швидкість втрати крові. Це дає змогу хірургам певний час працювати над зупинкою кровотечі. Damage Control ресусцитація передбачає введення лише рідин, що переносять кисень (еритроцити), або фактори згортання (плазма, тромбоцити, концентрати факторів згортан-

ня), або цільну кров, яка містить обидва ключові фактори. Для такої ресусцитації у жодному разі не можна застосовувати ані кристалоїди, ані колоїди. Damage Control ресусцитацію технічно дуже складно зробити з використанням звичайних крапельниць, чи навіть пневматичних пристроїв для нагнітання крові, оскільки при швидкій інфузії у велику кількість вен страждає не тільки компонент контролю швидкості та об'єму, що вливається, а, передусім, компонент зігрівання розчинів. Тому, для успішного проведення такої ресусцитації, необхідна постановка короткого та широкопро- світлого катетера в центральну вену, а також ви- користання спеціальних апаратів для одночасної швидкої інфузії та швидкого підігрівання препа- ратів крові.

Найбільш важливими маркерами успішної ре- сусцитації та Damage Control ресусцитації є ста- білізація наступних фізіологічних показників:

- центральної гемодинаміки (АТ, ЧСС, серце- вий викид, ХОК чи його сурогат EtCO₂ при незмінних параметрах вентиляції);
- метаболічних (рівень лактату, насичення крові в центральній вені – SvO₂);
- перфузії тканин (амплітуда хвилі плетизмо- грами, швидкість наповнення капілярного ложа);
- показників кислотно-лужного стану (дефі- цит основ BE, рН).

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

1. Ключовим ефектом поліпшення результатів лікування МК є їх рання діагностика і невід- кладне застосування принципів та компонентів гемостатичної ресусцитації, яка передбачає пе- реливання лише компонентів, що переносять кисень та тих, що беруть участь в згортанні крові.
2. Трансфузія еритроцитів є ключовим компонен- том гемостатичної ресусцитації, оскільки окрім киснево транспортної функції вони забезпечу- ють транспорт вуглекислого газу, ефективну коагуляцію та володіють стійким волемічним ефектом.
3. Найбільш вагомим гемостатичним ефектом еритроцитів є їх здатність відтіснити тромбоци- ти до стінок дрібних судин і тим самим зберігати їх від втрати з крові, що виливається через судини дрібного та середнього діаметру; цей ефект зберігається за умови підтримання гема- токрити вище 0,3.
4. Існують чіткі патофізіологічні обґрунтування того, що рання інфузія колоїдів та кристалоїди при МК викликають гемодилуцію та коагуло- патію, що може сприяти збільшенню крово- втрати.
5. У разі зниження АТ при МК, яке спостерігаєть- ся до остаточної зупинки кровотечі, підтримка цієї пермісивної артеріальної гіпотензії є пато- фізіологічно обґрунтованим методом зменшен- ня інтенсивності кровотечі; виключення ста- новлять постраждалі та поранені з ураженням головного мозку, в яких АТ треба підтримувати на більш високому рівні.
6. Застосування при МК фізіологічно обґрунтова- них методів ресусцитації дозволяє підтримати довше життєдіяльність організму і дає час на проведення остаточної зупинки кровотечі, що є запорукою виживання навіть найбільш тяжких хворих, постраждалих та поранених.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

Етичні норми

Ця стаття не містить жодних досліджень за участю людей або тварин.

Фінансування

При підготовці статті не було залучено спонсорської підтримки.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та за- тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: .2023

Після доопрацювання / Revised: .2023

Прийнято до друку / Accepted: .2023

Опубліковано онлайн / Published online: .2023

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma*. 2006;60(6):S3-S11.
2. Malsby RF III, Quesada J, Powell-Dunford N, et al. Prehospital blood product transfusion by U.S. army MEDEVAC during combat operations in Afghanistan: a process improvement initiative. *Mil Med*. 2013; 178:785–791.
3. Demetriades D, Murray J, Charalambides K, et al. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths. *J Am Coll Surg*. 2004;198(1): 20–26.
4. Bonanno, F.G. Management of Hemorrhagic Shock: Physiology Approach, Timing and Strategies. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 260. <https://doi.org/10.3390/jcm12010260>
5. Пилипенко М.М., Дубров С.О. Трансфузійна та інфузійна терапія при масивній крововтраті. Частина 1. Неочікувана інтраопераційна крововтрата. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, 2023; (3(104)), 7–27. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(104\).2023.287869](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(104).2023.287869)
6. Bonanno, F.G. Hemorrhagic shock: The «physiology approach». *J. Emerg. Trauma Shock* 2012, 5, 285–295.
7. Holcroft, J.W.; Vassar, M.J.; Turner, J.E. et al. 3% NaCl and 7.5% NaCl/Dextran 70 in the Resuscitation of Severely Injured Patients. *Ann. Surg*. 1987, 206, 279–288.
8. Wade, C.E.; Kramer, G.C.; Grady, J.J.; et al. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran 70 in treating trauma: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Surgery* 1997, 122, 609–616.
9. Cabrales, P.; Tsai, A.G.; Intaglietta, M. IS resuscitation from hemorrhagic shock limited by blood oxygen-carrying capacity or blood viscosity? *Shock* 2007, 27, 380–389.
10. Haisjackl M, Luz G, Sparr H, et al. The effects of progressive anemia on jejunal mucosal and serosal tissue oxygenation in pigs. *Anesth Analg*. 1997; 84: 538.
11. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, et al. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost*. 1999;81(3):400–6. 283, 284.
12. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion*. 2001;41(8):977–83.

13. Quakine-Orlando B, Samama CM, Riou B, et al. Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1454–61.
14. Iwata H, Kaibara M. Activation of factor IX by erythrocyte membranes causes intrinsic coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(6):489–96.
15. Iwata H, Kaibara M, Dohmae N, et al. Purification, identification, and characterization of elastase on erythrocyte membrane as factor IX-activating enzyme. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(1):65–70.
16. Dutton, R.P.; Carson, J.L. Indications for Early Red Blood Cell Transfusion. *J. Trauma: Inj. Infect. Crit. Care* 2006, 60, S35–S40.
17. Makley AT, Goodman MD, Friend LA, et al. Resuscitation with fresh whole blood ameliorates the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2010; 68(2):305–311.
18. Cabrales, P.; Intaglietta, M.; Tsai, A.G. Transfusion restores blood viscosity and reinstates microvascular conditions from hemorrhagic shock independent of oxygen carrying capacity. *Resuscitation* 2007, 75, 124–134.
19. Cannon, W.B.; Frasen, J.; Cowel, E.M. The preventive treatment of wound shock. *J. Am. Med. Assoc.* 1918, 70, 618–621.
20. Shaftan, G.W.; Chiu, C.J.; Dennis, C.; Harris, B. Fundamentals of physiologic control of arterial hemorrhage. *Surgery* 1965, 58, 851–856.
21. Wangenstein, S.L.; Ludewig, R.M. Bleeding and blood pressure. *Am. J. Surg.* 1969, 118, 413–414.
22. Blair, S.D.; Janvrin, S.B.; McCollum, C.N.; Greenhalgh, R.M. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br. J. Surg.* 1986, 73, 783–785.
23. Crawford, E.S. Ruptured abdominal aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 1991, 13, 348–350.
24. Assalia, A.; Schein, M. Resuscitation for haemorrhagic shock. *Br. J. Surg.* 1993, 80, 213.
25. Bonanno, F.G. *Physiopathology of shock*. *J. Emerg. Trauma Shock* 2011, 4, 222–232.
26. Bonanno, F.G. *Hemorrhagic shock: The «physiology approach»*. *J. Emerg. Trauma Shock* 2012, 5, 285–295.
27. Kudo, D.; Yoshida, Y.; Kushimoto, S. *Permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation in patients with severe trauma*. *J. Intensiv. Care* 2017, 5, 11.
28. Woodward, L.; Alsbri, M. *Permissive Hypotension vs. Conventional Resuscitation in Patients with Trauma or Hemorrhagic Shock: A Review*. *Cureus* 2021, 13, e16487.
29. Kappen, T.; Beattie, W.S. *Perioperative hypotension 2021: A contrarian view*. *Br. J. Anaesth.* 2021, 127, 167–170.
30. Brunauer, A.; Koköfer, A.; Bataar, O.; et al. *The arterial blood pressure associated with terminal cardiovascular collapse in critically ill patients: A retrospective cohort study*. *Crit. Care* 2014, 18, 719.
31. Zhang, Y.; Ding, Y.; Zheng, D.; et al. *Comparison of Permissive Hypotension vs. Conventional Re-suscitation. Strategies in Adult Trauma Patients with Hemorrhagic Shock: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Research Square*, 13 April 2021.
32. Woodward, L.; Alsbri, M. *Permissive Hypotension vs. Conventional Resuscitation in Patients with Trauma or Hemorrhagic Shock: A Review*. *Cureus* 2021, 13, e16487.
33. Kappen, T.; Beattie, W.S. *Perioperative hypotension 2021: A contrarian view*. *Br. J. Anaesth.* 2021, 127, 167–170.

MAKSYM M. PYLYPENKO¹, SERGI O. DUBROV^{2,3}.

PHYSIOLOGICAL PREREQUISITES FOR HAEMOSTATIC RESUSCITATION IN CASE OF MASSIVE BLEEDING. PART 2

¹ Department of Anaesthesiology and Intensive Care № 2, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

² Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT

Massive bleeding (MB) remains the major preventable cause of death both during elective and urgent surgical procedures, and both during the trauma in civilian settings and combat injuries. Modern MB treatment principles include rapid haemostatic resuscitation due to prompt transfusion of oxygen-carrying red blood cells (RBC), and coagulation factors, which diminish during the formation of blood clots. Haemostatic resuscitation of MB does not involve the transfusion of either colloid or crystalloid solutions, which have been part of the infusion-transfusion therapy algorithms for haemorrhagic shock for many decades. The habit of starting infusion-transfusion therapy with colloid and crystalloid solutions was based on the false idea that it is better to allow to flow out the diluted blood and then, after surgically stopping the bleeding, restore the deficiency of erythrocytes/haemoglobin, as well as coagulation factors. Over the past two decades, it has been established that such a notion is false primarily because the dilution of blood with both colloids and crystalloids leads to clinically significant coagulation disorders. One of the leading mechanisms of coagulation disorders during blood dilution is that when the hematocrit drops below 0.3, erythrocytes lose their ability to push platelets to the walls of small vessels and the loss of platelets increases significantly. In addition, early infusion of colloids and crystalloids can considerably increase blood pressure (BP), promoting the washout of primary thrombi from damaged vessels. Finally, most crystalloid solutions have a higher chlorine concentration and lower pH than blood plasma, which can further impair coagulation. As a result of these mechanisms, reliable haemostasis can be achieved later, the volume of blood loss increases significantly, and the volume of blood transfusions, which is required to compensate for the increased blood loss, also increases significantly. Therefore, in this work, we provide pathophysiological justifications for the potential harm from the early massive infusion of both colloid and crystalloid solutions, as well as the potential benefit from the early use of red blood cells (RBCs) as a key component of haemostatic resuscitation in MB. In particular, we present the physiological aspects of the oxygen transport function of blood and carbon dioxide transport, the participation of erythrocytes in the coagulation cascade and their volemic function. All these physiological justifications convincingly prove the need for transfusion of erythrocytes and fresh frozen plasma in the case of MB, and not a replacement of lost blood with solutions of colloids or crystalloids. In addition, we focus attention on the limited supply of coagulation factors and platelets in the human body, which should strengthen the reader's conviction about the need for transfusion in MB of fresh frozen plasma and other products that contain coagulation factors. Another pathophysiological justified method of reducing the intensity of bleeding is permissive hypotension, which we have already mentioned in our previous publication. In it, we also outlined the principles of transfusion and infusion therapy for massive unexpected intraoperative blood loss. In a future publication, we plan to outline the role of coagulation factors and platelets as essential components of haemostatic resuscitation and consider the role of warm whole blood in conditions of deficiency or absence of these key components.

Keywords: massive bleeding, massive blood loss, severe bleeding, consumption coagulopathy, hypocoagulation, dilution coagulopathy, permissive arterial hypotension, haemostatic resuscitation, whole blood, red blood cells.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ПИЛИПЕНКО М.М. – збір та аналіз інформації, написання статті; ДУБРОВ С.О. – загальне керівництво.