

## ПРОБЛЕМА ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ В ХИРУРГИИ.

### Сообщение 1. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

Кафедра военно-полевой хирургии ВМедФ в БГМУ

*В обзоре приведены современные сведения, касающиеся острой кровопотери в хирургии. Описаны патологические механизмы, возникающие в организме человека в ответ на кровотечение и кровопотерю. Рассмотрены основные этапы и закономерности развития и прогрессирования при этом полиорганной недостаточности.*

Острая кровопотеря представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся последовательным развитием комплекса универсальных компенсаторно-приспособительных (адаптационных) реакций в ответ на эксфузию крови, срыв которых инициирует прогрессирование тяжелых патологических сдвигов в организме [1,2,3,4]. Повышенный интерес к настоящей проблеме обусловлен частотой встречаемости в практике хирурга кровотечений и кровопотери, высоким уровнем летальности, а также неоднозначными взглядами учёных на механизмы развития патологических изменений и лечебную тактику у больных при кровопотере [3,4,5,6].

Изменения, происходящие при кровопотере, односторонны в своем проявлении. Они во многом определяются уровнем уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК). По мнению ряда авторов, дефицит ОЦК 30 и более процентов неизбежно приводит к развитию геморрагического (гиповолемического)

шока, при котором кровопотеря играет роль пускового фактора [7,8,9]. В ответ на потерю крови в организме больного развивается комплекс ответных компенсаторно-защитных реакций, направленных на ликвидацию несоответствия емкости сосудистого русла сниженному ОЦК [1,3].

Являясь мощным фактором стресса, внезапная гиповолемия вызывает нейро-эндокринные сдвиги, которые известны как неспецифический адаптационный синдром, описанный Г. Селье в 1960 г. Происходит активация симпатико-адреналовой системы в виде повышенного выброса катехоламинов (адреналина, норадреналина) мозговым слоем надпочечников. Катехоламины взаимодействуют с  $\beta$ - и  $\beta$ -адренорецепторами. Стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов периферических сосудов обуславливает вазоконстрикцию, а их блокада – вазодилатацию. Бета<sub>1</sub>-адренорецепторы локализируются в миокарде,  $\beta$ <sub>2</sub>-адренорецепторы – в стенке кровеносных сосудов. Стимуляция  $\beta$ <sub>1</sub>-адренорецепторов оказывает

## ☆ Лечебно-профилактические вопросы

положительный инотропный и хронотропный эффект. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов вызывает легкую дилатацию артериол и констрикцию вен [2,7].

Уже в первые минуты после кровотечения возникает спазм наиболее чувствительного к влиянию симпатической иннервации отдела сосудистой системы-венозного, в котором находится 65 – 70% всей циркулирующей крови. Это приводит на некоторое время в соответствие емкость сосудистого русла оставшемуся объему крови [3,7]. Венозный возврат крови к сердцу ускоряется, а сердечный выброс остается нормальным и кровоснабжение органов и тканей практически не изменяется. Этот защитный механизм компенсирует потерю до 10% ОЦК. При потере более 10 – 15% ОЦК этот защитный механизм уже не справляется с компенсацией. В ответ усиливается активация эндокринных адаптационных систем и развивается спазм артериол и прекапиллярных сфинктеров [4,7]. Уровень адреналина в плазме повышается в 50 – 100 раз, норадреналина в 5 – 10 раз. Резкая стимуляция  $\beta$ -рецепторов усиливает сократительную функцию миокарда и учащает сердечную деятельность. Соответствующая стимуляция  $\alpha$ -рецепторов вызывает генерализованную вазоконстрикцию, в первую очередь артериальных сосудов кожи и почек. Сосуды сердца и мозга не отвечают выраженным спазмом на кровопотерю и обеспечивают кровью эти жизненно важные органы за счет резкого ограничения кровоснабжения других органов. Более того, открытие артерио-венозных анастомозов приводит к возникновению регионарного шунтирования капиллярного кровотока, тем самым, уменьшая перфузию и усиливая тканевую гипоксию. Развивается так называемая «централизация кровообращения», которая позволяет на некоторое время обеспечить поддержание витальных функций [1,3]. В результате нарушений центральной и периферической гемодинамики снижается системный транспорт кислорода. Его дефицит в тканях компенсируется сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличением артерио-венозной разницы по кислороду [10]. Компенсация гипоксии осуществляется так же за счет замедления кровотока в легочных капиллярах и увеличения времени насыщения эритроцитов кислородом в результате спазма посткапиллярных сфинктеров [11].

Наряду с вазоконстрикцией в процесс компенсации кровопотери включаются и другие защитные механизмы организма. Повышается секреция антидиуретического гормона и альдостерона, которые увеличивают реабсорбцию воды в почечных канальцах. Благодаря этому выделение жидкости через почки уменьшается, и она сохраняется в кровеносном русле [4,12].

Компенсация утраченного объема происходит также за счет выхода крови (при гематокрите около 70 – 80%) из физиологических депо (селезенки и печени, а также сосудов кожи и мышц), что может создавать видимость благополучия в первые часы с момента кровотечения, когда уровень гемогло-

бина может даже возрасти [4,13].

Снижение объемного кровотока в тканях приводит к развитию аутогемодилюции, одного из важнейших компенсаторных механизмов, заключающегося в поступлении внеклеточной жидкости в сосудистое русло с увеличением скорости кровотока. Причиной аутогемодилюции является снижение гидростатического и эффективного фильтрационного давления в артериальных отделах капилляров [14]. У взрослого человека объем внеклеточной жидкости, которая по своему составу почти соответствует составу плазмы и отличается от нее только пониженным содержанием белка, составляет до 20% массы тела. Вместе с тем эти процессы развиваются медленнее, более того, им принадлежит значительно меньшая роль в компенсации кровопотери, чем вазоконстрикция, т.к. за 1 час в русло циркуляции привлекается около 200 мл межклеточной жидкости [4]. При достижении динамического равновесия между онкотическим и гидростатическим давлением в капиллярах дальнейший приток в сосудистое русло и вовсе прекращается [3,7].

Еще сложнее обстоит дело с компенсацией недостающего объема циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ). Так, при потере 1/3 ОЦЭ процесс восстановления длится 20 – 25 дней и дольше [2]. Вместе с тем отдельные авторы указывают на возможную генетическую предрасположенность, оказывающую определенное влияние на уровень возможной кровопотери [15].

Кровопотеря более 30% ОЦК исчерпывает перечисленные выше компенсаторные механизмы. Сосудистая емкость не может быть больше уменьшена вазоконстрикцией, а снижение систолического выброса не компенсируется увеличением частоты сердечных сокращений. При этом тахикардия уменьшает время диастолического заполнения желудочков и, следовательно, коронарный кровоток, что приводит к развитию гипоксии миокарда [16,17]. Длительный спазм периферических сосудов вызывает возникновение дефицита кислорода в органах и тканях, переходу клеток на анаэробный путь расщепления глюкозы, накоплению недоокисленных продуктов, развитию метаболического ацидоза, что приводит к прекращению работы калий-натриевого насоса и перемещению воды внутрь клетки. Возникающий клеточный отек усиливает процессы цитодеструкции [18]. Все это, в конечном счете, вызывает стойкий паралич прекапиллярных сфинктеров [7,8,9,11,12,19]. Клинически эти изменения проявляются падением системного артериального давления (АД), которое указывает на срыв компенсаторных механизмов [4]. При падении систолического АД ниже уровня 70 мм рт.ст. нарушается кровоснабжение мозга, сердца и почек. Период такой гипотензии не должен быть продолжительным, поскольку через 12 часов развивается необратимые изменения в органах и тканях [4].

Важной стороной патогенеза кровопотери является прогрессирующее ухудшение микроциркуляции, нарастание гипоксии и нарушения метаболизма в органах и тканях [1,12,19,20]. При сниже-

нии АД в капиллярах значительно замедляется кровоток вплоть до полного стаза крови и развития сладж-синдрома. Неизбежным следствием замедления капиллярного кровотока является развитие гиперкоагуляционного синдрома. Это приводит к диссеминированному внутрисосудистому тромбообразованию, что не только усиливает расстройство капиллярного кровообращения, но и служит фундаментом необратимости происходящих изменений. Сосуды, заблокированные скоплением форменных элементов крови, выключаются из кровотока. Развивается "патологическое депонирование", которое еще больше снижает ОЦК и кислородную емкость, уменьшает венозный возврат крови к сердцу и сердечный выброс [2,3].

Таким образом, замыкается порочный круг. Подобные нарушения микроциркуляции неспецифичны и свойственны не только кровотечениям, они являются постоянным компонентом любого вида шока, а степень их выраженности определяет тяжесть и прогноз этого состояния.

Подводя итог, хотелось бы ещё раз отметить, что основные функциональные расстройства при кровопотере в первую очередь связаны не со снижением уровня гемоглобина, а с уменьшением ОЦК, расстройствами микроциркуляции, приводящими в гипоксии и с нарушением свертывающих свойств крови.

Сохраняющаяся длительное время при острой кровопотери централизация кровообращения, неизбежно вызывает тканевую гипоксию, генерализованные расстройства метаболизма, дегенеративные изменения в клетках органов и приводит к полиорганной недостаточности [12,14,20,21,22,23].

Главным патогенетическим фактором, определяющим развитие полиорганной недостаточности, является прогрессирующее нарушение микроциркуляции с последующей клеточной и органной дисфункцией [8,14,23,24]. Следствием гиповолемии и низкого перфузионного давления, связанного с тяжелой кровопотерей, являются уменьшение нутритивного кровотока и развитие тканевой гипоксии. Просвет капилляров становится узким в результате слипания эндотелиальных клеток, адгезии активных полиморфноядерных лейкоцитов к сосудистому эндотелию, что служит вторичным механизмом, приводящим к окклюзии сосудов микроциркуляторного русла [25]. Гипоксия и стресс-реакция, сопровождающие острую кровопотерю, являются пусковыми механизмами высвобождения вазоактивных медиаторов и активации перекисного окисления липидов, которые являются повреждающими агентами клеточных мембран, что способствует дальнейшему нарушению функции органов [4,11]. Значительное уменьшение органного кровотока и последующее повреждение интестинальной слизи приводят к транслокации бактерий и токсинов из просвета кишки в печень и системную циркуляцию с активацией эндотоксемии [2]. Цитокины, такие как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, ФНО-6 усиливают многие эффекты

при эндотоксемии [26] и конечными результатами их действия являются критическое уменьшение органного кровотока и локальная ишемия [25].

Кроме того, медиаторы системного воспалительного ответа оказывают прямое ингибирующее действие на эритропоэз [27].

Микроциркуляторная недостаточность служит преобладающим механизмом неадекватной экстракции кислорода тканями и развивается настолько рано, что ее можно расценивать как первоначальную [19,22].

В настоящее время представления о патогенезе развития синдрома полиорганной недостаточности вследствие травмы и шока содержат следующие слагаемые:

- Активация макрофагов и высвобождение различных медиаторов и цитокинов (интерлейкины, интерферон, фактор некроза опухолей и др.)

- Наличие нарушений микроциркуляции и повреждение эндотелия сосудов [11,25].

Одним из первых органов, которые реагируют на кровопотерю, являются почки, поэтому по степени снижения мочеотделения можно судить о тяжести кровопотери. Вазоконстрикция почечных сосудов развивается на ранних стадиях кровопотери и приводит к резкому снижению почечной фильтрации, вплоть до анурии. Развивается прerenальная почечная недостаточность. В дальнейшем, если спазм длительно не устраняется, резкое снижение кровотока через почки может привести к некрозу канальцев и развитию «шоковой почки» или уже к ренальной почечной недостаточности. Дегенеративные изменения в почечных канальцах чаще всего заканчиваются смертью больного [8,9]. Острая кровопотеря очень рано вызывает нарушение синтетической, дезинтоксикационной, дезаминирующей и других функций печени, даже если они до этого были полноценными [28]. Длительная централизация кровообращения приводит к гибели гепатоцитов и образованию очагов некроза в паренхиме печени. Кровопотеря всегда повреждает легкие. Легочные капилляры забиваются агрегатами клеток крови, которые поступают из тканевых систем микроциркуляции. Вместе с агрегатами клеток крови из тканей поступают и агрессивные метаболиты, что приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых. Изменения в легких особенно быстро могут прогрессировать при проведении неадекватной инфузионно-трансфузионной терапии. Развивается интерстициальный отек, в альвеолах и мелких бронхах появляются кровоизлияния, что затрудняет диффузию кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану, травмирует альвеолярный эпителий и нарушает синтез легочного сурфактанта, который необходим для предотвращения слипания альвеол. Создаются предпосылки для возникновения ателектазов и пневмонии [2,9,12]. Первичную адаптацию к кровопотере, как мы уже упоминали, обеспечивает сердце. Увеличение интенсивности сердечной деятельности требует увеличения коронарного кровотока и доставки кислорода к са-

тому миокарду. Недостаточность коронарного кровотока при интенсивной работе сердца может привести к активации анаэробного метаболизма и развитию субэндокардиального инфаркта. Обычно это развивается у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца [16,17]. В желудочно-кишечном тракте в результате нарушения кровообращения появляются острые эрозии и изъязвления, которые очень часто служат новым источником кровотечения. Слизистая оболочка кишки превращается в "решето" и пропускает бактериальную флору. Проникающие через поврежденный кишечник бактерии или эндотоксины становятся триггерами начала и усугубления септической ситуации [2,11,25]. Выраженный дефицит активных лимфоцитов, иммуноглобулинов и факторов фагоцитоза свидетельствует о повреждении иммунной системы. При кровопотере нарушается иммунная функция крови и существенно страдает функция ретикулоэндотелиальной системы. В результате способность организма противостоять бактериальной флоре значительно понижается. Гнойно-септические поражения и инфекционные заболевания могут оказаться закономерным следствием геморрагического шока [8,12]. Поэтому больные с тяжелой кровопотерей нуждаются в антибактериальной профилактике. При кровопотере повреждается и сама кровь как ткань. Нарушаются ее транспортная и буферная функции, страдают системы свертывания и фибринолиза [12,29]. Могут развиваться ДВС-синдром и повторные профузные кровотечения [29,30]. Малые по объему кровотечения могут не сопровождаться заметной клинической реакцией сердечно-сосудистой системы и быстро компенсируются за счет перераспределения крови и тканевой жидкости. Массивные кровотечения манифестируют яркой клинической картиной геморрагического шока и развитием полиорганной недостаточности [2,31].

Несмотря на огромный интерес, который проявляется к проблеме кровопотери на протяжении десятилетий и многочисленные исследования, посвященные изучению ее патогенеза, ряд важных вопросов часто остается без должного внимания. Остаются недостаточно освещенным и малоизученным закономерности и характер происходящей окислительной модификации белков, ее взаимоотношения с системой перекисного окисления липидов и факторами антиоксидантного действия при различных объемах кровопотери. Требуют дальнейшего изучения процессы нарушения гемостатического баланса и изменения, связанные с гипоперфузией тканей. Существует необходимость оценки компенсаторных механизмов, направленных на стимуляцию эритро- и лимфопоэза, происходящих в центральных органах кроветворной и иммунной систем. Нуждается в уточнении характер нарушений, лежащих в основе возникновения и прогрессирования полиорганной недостаточности.

#### Литература

1. Бутров, А.В. Инфузионная терапия в хирургии. Современные синтетические коллоидные плазмозамещающие растворы в интенсивной

терапии острой кровопотери / А.В. Бутров, А.Ю. Борисов // *Consilium medicum*. – 2005. – Т.7, № 6. – С. 7-14.

2. Кузнецов, Н.А. Современные технологии в лечении острой кровопотери / Н.А. Кузнецов // *Consilium medicum*. – 2003. – Т.5, № 6. – С. 347-357.

3. Ярочкин, В.С. Острая кровопотеря: патогенез и лечение / В.С. Ярочкин, В.Л. Панов, П.И. Максимов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 363 с.

4. Самохвалов, И.М. Кровотечение и кровопотеря. Инфузионно-трансфузионная терапия. Заготовка и переливание крови на войне / И.М. Самохвалов, Г.Н. Цыбуляк // *Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. проф. Е.К. Гуманенко*. – СПб: ООО "Издательство Фоллиант", 2004. – Гл. 5. – С. 137-154.

5. Брискин, Б.С. Кровотечения / Б.С. Брискин, Е.И. Вовк // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т.9, № 20. – С. 11-16.

6. Pathophysiology of Bleeding in Surgery / M. Marietta [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2006. – Vol.38, №3. – P. 812-814.

7. Воробьев, А.И. Патогенез острой кровопотери / А.И. Воробьев // *Пробл. гематол. и перелив. крови*. – 1999. – №2. – С. 5-9.

8. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 176 с.

9. Усенко, Л.В. Интенсивная терапия при кровотечениях / Л.В. Усенко, Г.А. Шифрин. – Киев: Здоров'я, 1995. – 153 с.

10. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution / J.L. Fontana [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol. 80. – P. 219-225.

11. Гуманенко, Е.К. Травматический шок / Е.К. Гуманенко, И.А. Ерохин // *Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. проф. Е.К. Гуманенко*. – СПб: ООО "Издательство Фоллиант", 2004. – Гл. 6. – С. 154-177.

12. Зильбер, А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии / А.П. Зильбер. – Петрозаводск: Изд. ПетрГУ, 1999. – 120 с.

13. Lundsgaard-Hansen, P. Safe hemoglobin or hematocrit levels in surgical patients / P. Lundsgaard-Hansen // *World J. Surg.* – 1996. – Vol.20. – P.1182-1185.

14. Intravenous fluid therapy taken into theoretical and practical consideration: physiology revisited / H.C. Ablij [et al.] // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 58. – P. 111-122.

15. Factor V Leiden protects against blood loss and transfusion after cardiac surgery / B. S. Donahue [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 25, №107 (7). – P.1003-1008.

16. Коваленко, Н.Я. Индивидуальная устойчивость сердечно-сосудистой системы к острой кровопотере / Н.Я. Коваленко, Д.Д. Мациевский, Ю.В. Архипенко // *Анестезиология и реаниматология*. – 1999. – №1. – С. 51-54.

17. Топоров, А.П. Нарушения сократимости сердца, вызванные геморрагической гипотензией / А.П. Топоров, В.Т. Долгих // *Анестезиология и реаниматология*. – 2000. – №2. – С. 40-44.

18. Влияние лазерной коррекции на гидратную оболочку биоструктур клеток миокарда и печени при массивной кровопотере / В.Л. Кожура и др. // *Общая реаниматология*. – 2006. – Т. II, №2. – С. 41-47.

19. Wiggers, C.J. The physiology of shock / C.J. Wiggers. – New York, 1950. – 459p.

20. Симоненков, А.П. О единстве тканевой гипоксии тканей и шока / А.П. Симоненков // *Анестезиология и реаниматология*. – 2000. – №6. – С. 73-76.

21. Кожура, В.Л. Нейробиологические аспекты массивной кровопотери / В.Л. Кожура // *Анестезиология и реаниматология*. – 2001. – №6. – С. 51-53.

22. Шанин, А.С. Типовые патологические процессы / А.С. Шанин. – СПб, 1995. – С. 10-11.

23. Kramer, G. Perspectives in Shock Research: Metabolism, Immunology, Mediators and Models / G. Kramer [et al.]. – New York, 1989. – P.311.

24. Splanchnic vasospasm in circulatory shock. Splanchnic ischemia and multiple organ failure / J.M. Porter [et al.]. – London: Edward Arnold, 1989. – P.73.

25. Зильбер, А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы / А.П. Зильбер. – Петрозаводск: Изд. ПГУ, 1995. – 360 с.

26. Perioperative Allogeneic Blood Transfusion, the Related Cytokine Response and Long-term Survival After Potentially Curative Resection of Colorectal Cancer / S. Miki [et al.] // *Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 18, №1. – P. 60-66.

27. Anemia and erythropoietin in critically ill patients / S. Baginski [et al.] // *Zentralbl. Chir.* – 2003. – №128 (6). – P. 487-492.

28. Третьяк, С.И. Изменения биохимических показателей крови и коагулограммы у хирургических больных, перенесших острую массивную кровопотерю // С.И. Третьяк, П.В. Протасевич // *Бел. мед. журн.* – 2004. – №3. – С. 103-106.

29. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев. – М.: Медицина, 1993. – 160 с.

30. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.

31. Голубцов, В.В. Лечение больных с острой массивной кровопотерей / В.В. Голубцов // *Кубан. науч. мед. вестн.* – 2002. – № 2/3. – С. 61-65.