

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.8-089.5:547.458.61

А.Н.Кондратьев, И.А.Саввина, В.Ю.Новиков, Н.В.Дрягина

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРОВ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА (РЕФОРТАНА И ВОЛЮВЕНА) В НЕЙРОАНЕСТЕЗИОЛОГИИ

ФГУ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им.проф. А.Л.Поленова
(дир. — проф. В.П.Берснев), Санкт-Петербург

Ключевые слова: гидроксиптилкрахмал, нейроанестезиология.

Введение. Основными причинами гиповолемии у больных с нейрохирургической патологией служат нарушения центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса, дегидратационная терапия, рвота. Гиповолемия может усугубляться операционной кровопотерей, которая наиболее выражена при удалении опухолей менингососудистого ряда. Наиболее опасными последствиями гиповолемии являются артериальная гипотония и гипоперфузия мозга. Объем, темп и качественный состав инфузионной терапии во многом определяют стабильность перфузионного давления мозга, гемореологических показателей, качество макро- и микроциркуляции [1]. Поддержание достаточной волемии является единственным эффективным способом предотвращения постуральных реакций гемодинамики и профилактики воздушной эмболии при использовании операционного положения больного «сидя» [2].

В настоящее время в качестве объемозаменяющих препаратов получили признание коллоидные растворы на основе гидроксиллированного крахмала (ГЭК). Основными преимуществами препаратов являются длительное и выраженное гемодинамическое действие, уменьшение числа переливаний аллогенной крови и связанное с этим уменьшение риска развития посттрансфузионных осложнений. Одним из побочных эффектов растворов ГЭК является специфическое действие на систему гемостаза, обусловленное тремя механизмами: 1) эффектом разведения со снижением количества тромбоцитов; 2) изменением функцио-

нальной активности тромбоцитов; 3) воздействием на активность плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза. Отмечен дозозависимый ингибиторный эффект ГЭК на агрегацию тромбоцитов, однако без тотального нарушения их функции [3]. Показано, что ГЭК может формировать комплексы с VIII фактором и фибриногеном, а также ускорять воздействие тромбина на превращение фибриногена в фибрин. Этот эффект не только снижает количество фибриногена, доступного для нормальной коагуляции, но также приводит к появлению фибриновых сгустков, которые легче подвергаются лизису [6, 7].

Использование ГЭК в нейроанестезиологии рассматривалось как возможная причина внутричерепных кровотечений. Были описаны случаи внутричерепных геморрагий у пациентов, у которых ГЭК применялся для поддержания ОЦК во время удаления аневризмы сосудов головного мозга или лечения вазоспазма с помощью гипертонической гемодилюции. Общим в этих наблюдениях было использование больших доз ГЭК (более 1000 мл/сут) в течение нескольких дней [9]. Не исключено, что нейрохирургические больные особенно предрасположены к развитию нарушений гемостаза в связи с наличием тромбопластинемии, обусловленной деструкцией тканей мозга [4, 5].

Цель работы — изучение влияния инфузионной терапии с использованием препаратов ГЭК с различными молекулярными характеристиками: ГЭК (200/0,5) «Рефортан» и ГЭК (130/0,4) «Волювен» на показатели системной гемодинамики и состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза во время нейрохирургических операций.

Материал и методы. Исследование проводилось в отделении анестезиологии-реанимации нашего института. В него были включены 59 нейрохирургических больных во время оперативного вмешательства. Средний возраст больных — $(51 \pm 12,7)$ лет.

В зависимости от состава инфузионной терапии было выделено три группы больных.

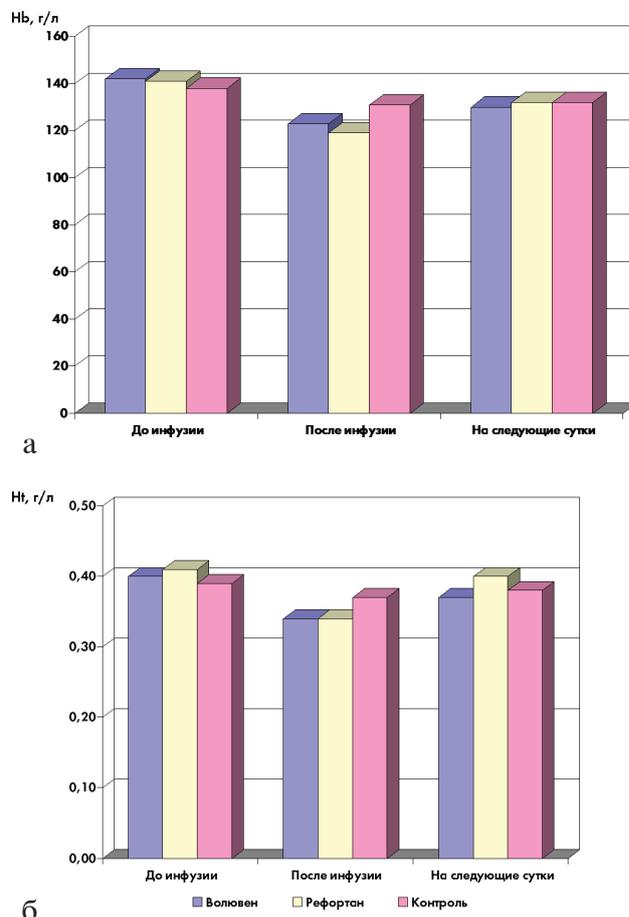
В 1-й группе ($n=24$) в состав инфузионной терапии включался 6% раствор ГЭК (200/0,5) «Рефортан», производимый компанией «Berlin-Chemie», в дозе 6–8 мл/кг массы тела. Во 2-й группе ($n=22$) был использован 6% раствор ГЭК (130/0,4) «Волювен» (фирма «Fresenius Kabi») в той же дозировке. В 3-й группе (контрольная группа) ($n=13$) для инфузии использовался только изотонический 0,9% раствор натрия хлорида из расчета 10–15 мл/кг. Общий объем инфузии был примерно одинаковым во всех 3 группах.

Для оценки клинической значимости наблюдаемых изменений мы рассматривали влияние инфузии ГЭК на состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза во время нейрохирургических операций. Оценивали количество тромбоцитов прямым подсчетом в камере Горяева и их агрегационную активность с помощью анализатора агрегации AP-2110 (НПО «Солар», г. Минск). Исследование коагуляционного гемостаза проводили по стандартным тестам: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ) и протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена (Фг), активность антитромбина-III (АТ-III), XIIIa-зависимый фибринолиз, определение D-димеров. У всех пациентов исследовали показатели гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht). Исследования показателей гемостаза проводились на трех этапах: 1) до начала проведения инфузии; 2) непосредственно после инфузии расчетного объема раствора; 3) через 12–16 ч после окончания инфузионной терапии.

Контроль состояния сердечно-сосудистой системы осуществляли с помощью неинвазивного мониторинга артериального давления — систолического ($АД_{сис}$), диастолического ($АД_{диаст}$) и среднего ($АД_{ср}$), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сатурации кислорода (SpO_2) (монитор BSM-2301K, Nihon Kohden Corporation). Наряду с общепринятыми методами, проводили неинвазивный мониторинг показателей центральной гемодинамики — ударного объема (УО), сердечного индекса (СИ), сердечного выброса (СВ) и расчет показателя общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) с использованием аппарата «NICO₂» фирмы «Novamatrix» (USA).

Обработку результатов проводили с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Инфузия растворов ГЭК сопровождалась достоверным снижением уровня гемоглобина и гематокрита ($p < 0,001$), свидетельствующим о развитии умеренной гемодилюции. Гемодилюция в этих группах была более выраженной по сравнению с контрольной группой, что, по-видимому, отражало волемический эффект препаратов. На следующие сутки отмечалась отчетливая тенденция к восстановлению данных показателей. Достоверные различия между группами на этом этапе исследования отсутствовали (рисунок).



Динамика показателей гемоглобина (а) и гематокрита (б).

Во всех трех группах наблюдалось умеренное снижение числа тромбоцитов, которое коррелировало со степенью гемодилюции ($r=0,47$). Значимые различия между основными группами не выявлялись. В послеоперационном периоде количество тромбоцитов восстанавливалось, достигая исходных величин.

При изучении функциональной активности тромбоцитов было отмечено, что изменения более выражены при использовании растворов ГЭК ($p < 0,05$), свидетельствуя о наличии у них умеренного антитромбоцитарного эффекта. Изменения носили транзиторный характер: через 12 ч после проведенной инфузии наблюдали возрастание степени и скорости агрегации тромбоцитов, характерное для послеоперационного периода (табл. 1).

После инфузии растворов ГЭК (табл. 2) отмечалось увеличение АПТВ, наиболее выраженное при использовании рефортана (на 5,3%). Удлинение АПТВ обусловлено, по всей вероятности, снижением концентрации факторов свертывания — ф.VIII и ф.Виллебранда (vW). Наиболее вероятным механизмом развития этого эффекта считают ускорение выведения комплекса

Таблица 1

Динамика показателей тромбоцитарного гемостаза (M±m)

Этапы исследования	Группы	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Степень агрегации, %
Начало инфузии	1-я	276,0±9,3	63,2±3,7
	2-я	281,1±11,1	69,8±3,8
	3-я	273,5±39,0	67,2±15,6
Окончание инфузии	1-я	242,9±18,3	49,7±3,2
	2-я	257,9±9,7	59,1±4,6
	3-я	264,5±27,9	55,2±14,9
Через 12 ч после инфузии	1-я	280,7±17,4	61,2±3,3
	2-я	268,4±14,9	78,5±3,4
	3-я	282,0±29,8	64,0±13,7

ф. VIII/ф. vW после его связывания с молекулами ГЭК [8]. Влияние на ПИ было незначительным. Так, непосредственно после инфузии рефортана было отмечено снижение ПИ со 104 до 99%, после инфузии волювена — со 101 до 99%, после инфузии изотонического раствора натрия хлорида — со 103 до 100%.

Выявленное укорочение ТВ на фоне инфузии ГЭК, в 1-й группе на 19,2%, а во 2-й группе на 14,1%, могло отражать его влияние на полимеризацию фибрин-мономеров. Укорочение тромбинового времени на фоне инфузии ГЭК отмечали другие авторы [6, 7]. Возможным механизмом такого эффекта может быть ускорение полимеризации фибриногена тромбином, однако, формирующийся при этом тромб обладает более рыхлой структурой. Отмечалось умеренное снижение уровня фибриногена. В наших наблюдениях введение рефортана сопровождалось снижением уровня фибриногена на 9,8%, а инфузия волювена — на 8,8%. В послеоперационном периоде концентрация фибриногена возрастала, что являлось характерным проявлением защитно-приспособительной реакции организма на операционную

травму. Было отмечено снижение фибринолитической активности и уровня АТ-III как в основных, так и в контрольной группе. Достоверных различий показателей у больных, которым проводилась инфузия препаратов ГЭК и изотонического раствора натрия хлорида, выявлено не было. Исследование АТ-III выявило снижение его активности на 11,3% в 1-й группе больных, на 11,6% — во 2-й, на 6,7% — в контрольной ($p < 0,05$).

Важным интегральным показателем состояния системы гемостаза, по нашему мнению, служит состояние мозговой раны. Характерно, что, несмотря на изменение лабораторных показателей в сторону гипокоагуляции, кровоточивость операционной раны была умеренной. Длительность этапа хирургического гемостаза у больных 1-й группы составила (19±8) мин, во 2-й — (17±9) мин, в контрольной — (14±6) мин ($p > 0,05$).

Мы не наблюдали увеличения числа послеоперационных геморрагических осложнений у больных, которым во время операции проводили инфузию растворов ГЭК, кровопотеря по дренажам в послеоперационном периоде была умеренной.

На следующие сутки после инфузии растворов ГЭК изменения коагуляционных показателей соответствовали проявлению воспалительной реакции организма на операционную травму: укорочение АПТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена достоверно возрастала ($p < 0,01$). Было отмечено снижение ФА и повышение уровня АТ-III как в основных, так и контрольной группе.

Исследование гемодинамики продемонстрировало, что начальные показатели были сходными во всех 3 группах больных и не имели статистически значимых различий. Индукция анестезии сопровождалась снижением АД_{сист} на 19,4%, АД_{диаст} — на 16,2%, АД_{ср} — на 17,1% от исходных величин (табл. 3).

Таблица 2

Динамика показателей коагуляционного гемостаза, (M±m)

Этапы исследования	Группы	АПТВ, с	ПИ, %	ТВ, с	Фибриноген, г/л	XIIa-зависимый фибринолиз, с	АТ-III, %
Начало инфузии	1-я	28,3±1,7	104±1	18,2±0,6	2,64±0,10	237±36	115±2
	2-я	28,6±0,9	101±1	18,4±0,4	2,97±0,13	244±21	112±5
	3-я	28,0±2,8	103±2	18,1±1,4	2,94±0,45	233±38	119±8
Окончание инфузии	1-я	29,8±1,7	99±2	14,7±0,5	2,38±0,12	254±39	102±3
	2-я	29,4±1,2	99±2	15,8±0,5	2,71±0,10	262±28	99±3
	3-я	28,3±2,1	100±1	17,5±1,2	2,75±0,56	248±47	111±14
Через 24 ч после инфузии	1-я	27,5±2,1	105±3	16,0±0,7	3,27±0,20	360±46	120±3
	2-я	27,9±1,2	104±1	16,5±0,3	3,04±0,13	362±31	117±5
	3-я	24,1±2,4	107±3	17,7±1,5	3,08±0,67	315±4	118±12

Таблица 3

Влияние индукции анестезии на показатели гемодинамики (M±m)

Этапы исследования	Группы	АД _{сист} , мм рт. ст.	АД _{диаст} , мм рт. ст.	АД _{ср} , мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
Исходные данные	1-я	130±8	79±3	96±4	69±4
	2-я	131±3	79±2	96±2	72±2
	3-я	133±6	81±4	98±4	75±3
Индукция анестезии	1-я	103±8	61±5	75±6	60±3
	2-я	111±4	69±2	83±3	63±2
	3-я	103±5	63±3	76±3	59±3

Таблица 4

Динамика показателей системной гемодинамики (M±m)

Этапы исследования	Группы	АД _{ср} , мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	УО, мл	СИ, л/(мин·м ²)	СВ	ОПСС, дин·с/см ⁻⁵
Начало инфузии	1-я	89±6	57±3	73±7	2,4±0,2	4,1±0,4	1789±175
	2-я	90±3	61±2	69±5	2,3±0,1	4,3±0,3	1889±180
	3-я	86±5	62±4	68±4	2,1±0,1	4,2±0,2	1652±168
Декомпрессия	1-я	90±7	60±3	90±6	3,0±0,1*	5,3±0,2	1321±101
	2-я	82±3	57±2	86±7	2,8±0,1*	5,2±0,3	1323±105
	3-я	86±6	65±3	74±9	2,2±0,2	4,5±0,3	1523±78
Основной этап	1-я	99±6	58±3	94±6	3,1±0,1	5,3±0,2	1472±101
	2-я	85±3	56±2	84±7	2,8±0,1	5,2±0,3	1398±111
	3-я	81±9	64±3	88±14	2,5±0,3	5,0±0,7	1603±171
Хирургический гемостаз	1-я	98±7	59±3	92±7	3,2±0,2*	5,6±0,3	1385±130
	2-я	88±2	56±3	86±5	2,9±0,2	5,3±0,5	1474±119
	3-я	91±6	63±3	69±12	2,4±0,2	4,8±0,5	1621±165
Ушивание раны	1-я	95±4	63±3	93±7	3,3±0,2	5,7±0,3	1332±75
	2-я	89±2	59±3	87±5	2,9±0,2	5,5±0,6	1411±119
	3-я	87±6	62±3	89±9	2,6±0,2	5,4±0,4	1386±142
Окончание операции	1-я	92±5	58±4	98±9	3,2±0,3	5,7±0,4	1291±97
	2-я	88±2	62±3	90±7	2,8±0,3	5,3±0,6	1367±110
	3-я	75±9	59±3	93±9	2,7±0,2	5,4±0,3	1374±102

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

После индукции анестезии и интубации трахеи мы начинали неинвазивный мониторинг показателей центральной гемодинамики — УО, СИ, СВ, ОПСС с использованием аппарата «NICO₂» фирмы «Novametric» (USA) (табл. 4).

После начала инфузионной терапии у пациентов 1-й группы УО возрастал на 23,3%, СИ — на 25,0%, СВ — на 29,3%, ОПСС снижалось на 26,2%. У пациентов 2-й группы УО возрастал на 24,6%, СИ — на 21,7%, СВ — на 20,9%, ОПСС снижалось на 30,1%. У пациентов контрольной группы УО возрастал на 8,8%, СИ — на 4,8%, СВ — на 7,1%, ОПСС снижалось на 7,8%.

На этапе рассечения твердой мозговой оболочки и декомпрессии головного мозга у больных, получавших инфузию растворов ГЭК, сердечный индекс был достоверно выше, чем у пациентов

контрольной группы. В соответствии с законом Франка–Старлинга повышение конечного диастолического объема желудочков увеличивает сердечный выброс.

Таким образом, использование плазмозаменяющих растворов волемического действия способствует стабилизации системной гемодинамики. В наших наблюдениях инфузия ГЭК сопровождалась статистически значимым повышением УО (p=0,041), СИ (p=0,046), СВ (p=0,033), а также снижением ОПСС (p=0,042). На всех этапах оперативного вмешательства исследуемые показатели были выше у пациентов, которым проводилась инфузия растворов ГЭК. В 1-й группе эти значения были выше, чем во 2-й. Такая же закономерность сохранялась и к моменту окончания оперативного вмешательства.

Выводы. 1. Включение в состав инфузионной терапии растворов ГЭК способствует стабилизации гемодинамики у нейрохирургических больных во время оперативного вмешательства.

2. Рефортан в дозе 6–8 мл/кг оказывает более выраженное стабилизирующее влияние на показатели гемодинамики по сравнению с волювеном в той же дозировке, однако его модифицирующее действие на систему гемостаза также более выражено.

3. Использование с целью волемической поддержки препаратов ГЭК — волювена и рефортана в дозе 6–8 мл/кг не оказывает существенного влияния как на основные компенсаторные реакции системы гемостаза, так и на эффективность гемостаза в мозговой ране, не увеличивает риска послеоперационных геморрагических осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кондратьев А.Н. Теоретические основы и практика анестезиологического обеспечения при удалении менингиом головного мозга // Г.С.Тиглиев, В.Е.Олюшин, А.Н.Кондратьев. Внутречерепные менингиомы.—СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л.Поленова, 2001.—С. 104–127.
2. Маневич А.З., Салалыкин В.И. Нейроанестезиология.—М.: Медицина, 1977.—318 с.
3. Bleicher A.M., Reiter W.J., Bleicher W. et al. The effect of hydroxyethyl starch on platelet aggregation *In vitro* // *Anesth. Analg.*—1998.—Vol. 86.—P. 1318–1321.
4. Cully M., Larson C., Silverberg G. Hetastarch coagulopathy in a neurosurgical patient // *Anesthesiology.*—1987.—Vol. 66.—P. 706–707.
5. Damon L., Adams M., Stricker R., Ries C. Intracranial bleeding during treatment with hydroxyethylstarch // *N. Engl. J. Med.*—1987.—Vol. 317.—P. 964–965.
6. Lockwood D.N., Bullen C., Machin S.J. A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in Jehovah's Witness // *Anaesthesia.*—1988.—Vol. 43.—P. 391–393.
7. Macintyre E., Mackie I.J., Ho D. et al. The haemostatic effects of hydroxyethyl starch (HES) used as a volume expander // *Int. Care Med.*—1985.—Vol. 11.—P. 300–303.
8. Treib J., Haass A., Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch // *Thromb. Haemost.*—1997.—Vol. 78.—P. 974–983.
9. Zornow M.N., McQuitty C.K., Prongh D.S. Perioperative fluid management of the neurosurgical patient // *Neuroanesthesia* / Ed. by M.S. Albin.—New York-Tokyo, 1997.—P. 117–148.

Поступила в редакцию 09.02.2007 г.

A.N.Kondratiev, I.A.Savvina, V.Yu.Novikov,
N.V.Dryagina

EXPERIENCE WITH USING OF SOLUTIONS OF HYDROXYETHYL STARCH (REFORTAN AND VOLUVEN) IN NEUROANESTHESIOLOGY

The investigation has shown that solutions of hydroxyethyl starch included in complex infusion therapy facilitate stabilization of hemodynamics in neurosurgical patients during surgery. Refortan exerts a more pronounced effect on the indices of hemodynamics as compared with voluven, but its modifying action on the hemostasis system is also more pronounced. These medicines used in doses 6–8 ml/kg fail to have substantial effects on efficiency of hemostasis in the brain wound and do not increase risk of postoperative hemorrhagic complications.