

Ю.Л. Кучин, к.м.н., кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Периопераційна інфузійна терапія

Многі дослідження, як фундаментальні, так і клінічні, підтверджують вплив периопераційної інфузійної терапії на исходи лікування хірургічних хворих. Для розуміння фізіологічних основ інфузійної терапії та включення її в рутинну практику необхідно розглянути три основні питання: що відбувається з внутрисудовою рідиною в нормі та при патології; як діють різні інфузійні розчини після введення та які цілі переслідують введенням рідини, т.е. як вони можуть бути оцінені та досягнуті. Сучасні фундаментальні дослідження принесли нові знання щодо бар'єрної функції судинного ендотелію, особливо стосуючись функціональних змін, що призводять до судинної утечки. Експериментальні та клінічні дослідження стосуються исходу інфузії кристаллоїдів та колоїдів показують достатньо суперечливі результати. Те ж саме можна сказати про клінічні дослідження вибору параметрів для визначення цільової інфузії. Тому метою даної статті стало об'єднання знань про функції та дисфункції судинного ендотелію як бар'єра, вплив різних інфузійних препаратів та можливостях моніторингу гемодинаміки для формування поняття раціональної інфузійної терапії.



Ю.Л. Кучин

Фізіологія та патофізіологія судинної проникливості

Дві треті рідини людського тіла знаходяться в внутрішньоклітинному просторі. Внеклеточне просторі складається з плазми крові та інтерстиціального просторі, куди проходять через судинний ендотелію для обміну електролітами та поживними речовинами, необхідними для клітинного метаболізму. Неперервне позитивне гідростатичне тиск всередині судина формує рух рідини в інтерстиціальне просторі. В фізіологічних умовах великі молекули, такі як білки та колоїди, не можуть пересекти ендотеліальний бар'єр в значимих кількостях, який обумовлює циркуляцію крові, в протилежному випадку внутрисудовий гідростатичний тиск може призвести до неконтрольованого переходу рідини в інтерстиціальне просторі та дисемінованого набуття тканин. В 1896 г. Ернест Старлінг припустив, що рівень інтерстиціального колоїдно-осмотичного тиску значно нижче внутрисудового тиску. Градієнт концентрації між судинним бар'єром утворює потік рідини, направлений в бік судина, і протидіє гідростатичному судинному тиску, що обумовлює зменшення фільтрації за одиницю часу. В відповідності з концепцією Старлінга тільки шар ендотеліальних клітин відповідає за функцію судинного бар'єра. Однак на моделі мікросудин крыси було показано, що рівень інтерстиціального колоїдно-осмотичного тиску, відповідний 70% рівня внутрисудового осмотичного тиску, не викликає інтерстиціального набуття, що суперечить концепції Старлінга, яка передбачає незначительну концентрацію білка в інтерстиції. В те ж час це підкреслює ключову роль ендотеліального глікокаліксу в переміщенні рідини. Здоровий ендотеліальний судинний покрив трансмембранними синдеканами та зв'язаними з мембраною гліпіканами, що утримують гепарансульфат та хондроїтинсульфат бокові ланцюги, які разом складають ендотеліальний глікокалікс. Плазменні білки, розчинні глікозаминоглікани та гіалуронова кислота входять до глікокаліксу і затримуються в ендотеліальному поверхневому шарі (ЕПС), компоненти якого періодично міняються. В фізіологічних умовах ЕПС має товщину приблизно 1 мкм і зв'язує приблизно 800 мл плазми крові, тому об'єм плазми можна розділити на дві частини – циркулюючу та нециркулюючу. Таким чином, глікокалікс діє як молекулярний фільтр, затримуючий білки

та збільшувальний онкотичний тиск в ЕПС. Неблизьке просторі між ендотеліальною стінкою судина та ЕПС практично не містить білків. Таким чином, втрата рідини через судинний бар'єр обмежується онкотичним градієнтом тиску всередині ЕПС. Тому замість класичної концепції Старлінга приймаються концепції подвійного бар'єра, в відповідності з якою судинний бар'єр складається, крім ліній ендотеліальних клітин, в першу чергу ЕПС (рис. 1А та рис. 1Б).

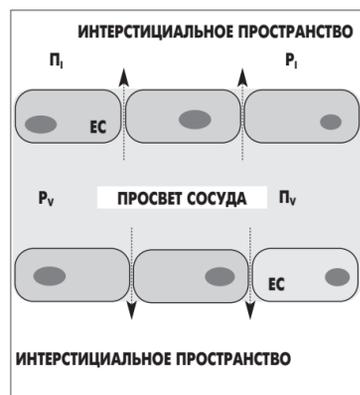


Рис. 1А. Движение жидкости через судинний ендотелію згідно концепції Старлінга

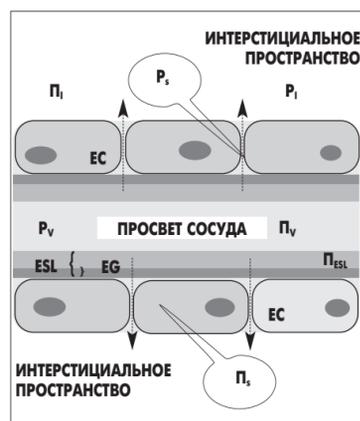


Рис. 1Б. Движение жидкости через судинний ендотелію згідно концепції подвійного бар'єра
 P_v – гідростатичний тиск в капілярі;
 P_i – гідростатичний тиск в інтерстиції;
 Π_v – онкотичний тиск в капілярі;
 Π_i – онкотичний тиск в інтерстиції;
 ЕС – ендотеліальна клітка;
 EG – ендотеліальний глікокалікс;
 ESL – ендотеліальний поверхневий шар;
 Π_i – онкотичний тиск нижче шару ендотеліального глікокаліксу;
 Π_{ESL} – онкотичний тиск в ендотеліальному поверхневому шарі.

ЕПС розташований між кров'ю та тканинами та бере участь в багатьох процесах, стосуючись до функцій судинного бар'єра, в тому числі запалення і

активації згортливої системи. Описані дані досліджень, в яких визначені різні фактори та патологічні стани, що порушують функцію глікокаліксу та товщину ЕПС. В дослідженні Chappell і соавт. на моделі серця свині продемонстровано 30-кратне збільшення втрати гепарансульфату після постишемічної реперфузії. Ці дані були підтвержені клінічними дослідженнями, які показали підвищений рівень в плазмі синдекана-1 та гепарансульфату у пацієнтів з глобальною або регіональною ішемією в великій судинній хірургії. Крім ішемічно-реперфузійної травми руйнувати глікокалікс може також циркуляція медіаторів запалення. Фактор некрозу опухолі, цитокини, протеази та гепариназа, що виділяються з активних клітин, – добре вивчені учасники синдрому системної запальної реакції, які сприяють зменшенню товщини ЕПС, що збільшує адгезію лейкоцитів та проникність ендотелію. Інтересно, що гіперволемія також може викликати погіршення функції глікокаліксу через звільнення предсердного натрійуретичного пептиду. Слідом за тим, гіперволемія як результат недостатньої кількості введенної рідини може призвести до значущої пошкодження глікокаліксу.

Фундаментальні дослідження показали, що зменшення густоти глікокаліксу призводить до погіршення його якості як другого бар'єра. При цьому значно збільшується трансендотеліальна проникність з наступним формуванням інтерстиціального набуття. Актуальність цих експериментальних даних була повністю підтверджена в дослідженні Нельсона і соавт., в якому показано підвищені плазменні рівні глікозаминогліканів та синдекана-1 у хворих на сепсис, а медіана рівня глікозаминогліканів була вище у пацієнтів, які не вижили.

Баланс рідини та його порушення

Втрата рідини з мочою та перспірацією впливають в першу чергу на внесудинний компартмент і компенсуються за рахунок всасування з шлунково-кишкового тракту. Оскільки при забороті прийому рідини через рот фізіологічне заповнення неможливо, заповнення дефіциту рідини може бути здійснено шляхом інфузії кристаллоїдів. При цьому склад інфузійної рідини повинен бути максимально близьким до фізіологічного складу, щоб уникнути порушень кислотно-основного балансу. Втрата рідини в час операції, при травмі та септичному шоці вражають в першу чергу внутрисудинний компартмент.

Таким чином, суттєва різниця між цими станами полягає в тому, що в одному випадку втрата рідини компенсується перерозподілом між внутрішньоклітинним, інтерстиціальним та внутрисудинним просторами, що зупиняє обезвожування; а в іншому випадку втрата рідини призводить до гострої гіповолемії. Предопераційна гіповолемія після ночного періоду голодування, описана в класичних підручниках по анестезіології, спостерігається не у кожного хірургічного пацієнта, так як при зупинці надходження рідини через шлунково-кишковий тракт втрачається рідини. Таким чином, проведення додаткової інфузії перед хірургічним втручанням з метою заповнення цих втрат є неоправданим. Злишній рідинний навантажувальний ефект сприяє виділенню предсердного натрійуретичного пептиду, що порушує функцію глікокаліксу, збільшує проникність судин і призводить до набуття тканин, що є початком порочного кола, який обумовлює судинну утечку та органічну недостатність. Перспіраційні втрати рідини також часто збільшуються – навіть при відкритій абдомінальній порожнині вони рідко перевищують 1 мл/кг за 1 ч. Таким чином, виходячи з теоретичних розрахунків, заповнення повинно бути тільки вказаним вище втратами рідини. В те ж час до сих пор багато спеціалістів вважають необхідним переливати значно більші кількості рідини перед операцією з метою зменшення ризику гіпотензії та ниркової недостатності в післяопераційному періоді, хоча жодних доказів того, що ризик і частота ниркової недостатності зменшуються при ліберальній стратегії периопераційної інфузії. Крім того, доведено, що профілактична інфузія кристаллоїдів не зменшує ризику гіпотензії, викликану дилатацією судин, як, наприклад, при спинальній або епідуральній анестезії.

Тем не менше звичайно вимагається об'єм інфузії, що перевищує той, який розраховано тільки за фізіологічними потребами. Показано, що після великої хірургічної операції викликаний загальний дефіцит рідини може досягати 3-6 л, причому його пік досягається в час до 72 ч після травми або хірургічного втручання. Класичним поясненням цього явища є переміщення рідини в так зване третє просторі. Це третє просторі може бути розділено на анатомічне та неанатомічне частини. В фізіологічних умовах рідини, перетікаючи з судинного русла в інтерстиціальне просторі через інтактний судинний бар'єр, містить невелику

количество белков. Это не приводит к интерстициальному отеку до тех пор, пока она может быть удалена лимфатической системой. Потери в анатомическое третье пространство основаны на данном механизме, но могут превышать возможности лимфатической системы. Неанатомическим третьим пространством обычно называют компартмент, отделенный от интерстициального пространства. Потери жидкости в это пространство считаются необратимыми, т.е. жидкость не может снова вернуться во внеклеточный компартмент. Примерами перетекания жидкости в неанатомическое мертвое пространство могут быть накопление ее в поврежденной ткани, кишечнике или брюшной полости. Однако, несмотря на проведение большого количества исследований, идентифицировать это пространство не удалось. В то же время достаточно изучено перемещение жидкости из внутрисосудистого в интерстициальное пространство. Это перемещение (сдвиг) может быть дифференцировано на два типа.

Тип 1 — происходит всегда, даже при неповрежденном сосудистом барьере. Это перемещение жидкости представляет собой физиологический переход очень бедной на белки жидкости из сосуда в интерстиций, хотя иногда эти потери могут происходить в патологических количествах.

Тип 2 — патологическое перемещение жидкости, вызванное дисфункцией сосудистого барьера. В отличие от типа 1, жидкость при этом содержит концентрацию белков, близкую к таковой в плазме. Этот сдвиг имеет преимущественно три причины. Во-первых, хирургическая травма способствует проницаемости капилляров для белка. В одном из исследований было показано увеличение на 10% интерстициальной жидкости в кишечнике при наложении кишечного анастомоза у кролика даже при полном отсутствии инфузии, а введение 5 мл/кг кристаллоидов увеличило интерстициальную часть на 20%. Во-вторых, реперфузионное повреждение и медиаторы воспаления нарушают сосудистый барьер. В-третьих, ятрогенная гиповолемия может привести к разрушению гликокаликса и вызвать массивное перемещение жидкости и белков в интерстициальное пространство. Патологическому сдвигу подвержены все внутривенно введенные жидкости. В противоположность мнению, что коллоиды в отличие от кристаллоидов не проникают через сосудистый барьер, Rehm и соавт. описали волемический эффект >90% только тогда, когда введение гидроксипропилкрахмала (ГЭК, HES) титровали до фактической нормальной внутрисосудистой потери объема. При введении этого же раствора в виде болюса нормоволемическому пациенту две трети объема немедленно были выведены из сосудистого русла. По данным других авторов, при гиповолемии более 60% объема коллоида переходит непосредственно в интерстициальное пространство. Следовательно, объем восполнения коллоидами требует тщательного соотношения с потерями жидкости при гиповолемии, чтобы не допустить перемещения жидкости, белков и самого введенного коллоида в интерстициальное пространство. На основе концепции двойного барьера, гипопротениемия усугубляет дисфункцию сосудистого барьера и способствует формированию отека тканей. Периоперационное перемещение жидкости получило подтверждение в клинических данных, опубликованных более 20 лет назад. Лоуэлл и соавт. показали увеличение массы

тела более чем на 10% почти у половины пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии после большой хирургической операции. Это увеличение массы тела, фактически состоящее из интерстициального отека, было тесно связано с ростом смертности.

Обезвоживание, свидетельствующее о дефиците жидкости во внутриклеточном секторе, и острая гиповолемия, свидетельствующая о клинически значимом дефиците внутрисосудистого сектора, являются разными диагнозами и требуют разных терапевтических подходов.

С мочой и перспирацией теряется свободная от коллоидов жидкость, что в большинстве случаев может компенсироваться перераспределением между внутрисосудистым и внесосудистым пространствами, не повреждая таким образом внутрисосудистый компартмент напрямую. Соответственно, при обезвоживании пациент должен лечиться путем восполнения и компенсации дальнейших потерь внесосудистого сектора, что обеспечивается инфузией кристаллоидов. В противоположность этому при острой гиповолемии внутрисосудистый сектор поражен первично. Потому кристаллоидам, которые свободно перемещаются между интерстициальным и внутрисосудистым пространством, значительно тяжелее компенсировать острую гиповолемию. Потеря коллоидов и белков при острой гиповолемии вызывает снижение уровня внутрисосудистого онкотического давления, что при инфузии безколлоидных жидкостей будет усугублять формирование интерстициального отека. Таким образом, для лечения острой гиповолемии необходимо применение инфузионных средств, которые находятся во внутрисосудистом секторе и поддерживают онкотическое давление. Именно эти свойства характерны для коллоидов.

Инфузионные растворы и их применение

Кристаллоиды свободно проникают через сосудистый барьер. Только пятая часть введенного внутривенно объема остается внутри сосудистого барьера. Декларируемое в учебниках четырехкратное соотношение инфузии кристаллоидным инфузии, необходимое для достижения сопоставимых с коллоидами объемных эффектов, верно только для неповрежденного сосудистого барьера. При возникновении капиллярной утечки, при которой коллоиды так же могут проходить эндотелий, соотношение волемического эффекта кристаллоидов к коллоидам может достигать 1,6:1 и даже 1:1. Однако введение коллоидов приводит к большему линейному увеличению преднагрузки и сердечного индекса как у септических, так и у несептических пациентов с гиповолемией по сравнению с введением кристаллоидов; кроме того, на экспериментальной модели острой кровопотери доказана большая длительность волемического эффекта коллоидов. Несмотря на то что при серьезных нарушениях сосудистой проницаемости согласно концепции двойного барьера коллоиды также легко переходят в интерстициальное пространство, значимо больший объем восполнения гиповолемии кристаллоидами в ряде исследований тесно связан с серьезными осложнениями, такими как респираторный дистресс-синдром, отек головного мозга и абдоминальный компартмент-синдром у пациентов с тяжелой травмой, а также способствует развитию гиперхлоремического ацидоза.

Одновременно с дискуссией о преимуществах коллоидов или кристаллоидов

продолжаются исследования относительно различий между коллоидами. Однако доказательные данные относительно большей эффективности или безопасности одного коллоидного препарата над другим отсутствуют.

Естественным коллоидом, который используется в клинической практике, является альбумин. К искусственным коллоидам относятся декстраны (ограниченно применяются в некоторых странах СНГ), ГЭК и желатины. В европейских странах преимущественно используются искусственные коллоиды, альбумин применяется в значительно меньших объемах.

В физиологических условиях альбумин является основным компонентом внутрисосудистого осмотического давления и теоретически должен идеально подходить для восстановления потерь белка из сосудистого жидкостного сектора. Вместе с тем альбумин может вызывать серьезные аллергические реакции и иммунологические осложнения. Наибольшее количество исследований применения альбумина для лечения гиповолемии проведено у больных в критическом состоянии. Кокрановский обзор 30 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 1419 пациентов с гиповолемией, не показал снижения смертности при восполнении альбумином по сравнению с использованием кристаллоидов. В одном из исследований смертность была даже выше в группе альбумина. Исследование SAFE, включившее 6997 пациентов, не показало преимуществ применения альбумина в сравнении с солевыми растворами: летальность, количество дней респираторной поддержки и риски заместительной почечной терапии были сопоставимыми в этих группах. Кроме того, никаких различий в дни искусственной вентиляции легких или необходимости почечно-заместительной терапии не наблюдалось. Результаты этого исследования легли в основу выводов мета-анализа, которые рекомендуют ограничивать дозу коллоидов у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Следует отметить, что в этом исследовании в качестве коллоида использовали Albutex 4%. Теоретическая осмолярность этого препарата составляет 274 мосм/л, в то время как номинальная — всего лишь 250 мосм/л. Таким образом, исследование показало, что применение гипосмолярных растворов не рекомендовано у больных с ЧМТ, а выводы автоматически были перенесены на все коллоиды, включая изо- и даже гипертонические растворы.

В то время как использование изонкотического альбумина не показало влияния на исходы у критических пациентов, применение гипертонического альбумина увеличивало летальность. Хотя желатин широко используется для инфузионной терапии в некоторых странах, в 1978 г. FDA (Food and Drug Administration) отказалась одобрить продажу в США внутривенного желатина для увеличения объема плазмы из-за повышения вязкости крови, снижения свертывания крови и продления времени кровотечения. Ряд исследований, изучавших инфузию желатинов, показали безопасность последних в отношении коагуляции и органной дисфункции, кроме почечной функции. В исследовании Махмуда и соавт. продемонстрированы более высокие уровни сыворотки мочевины и креатинина, тубулярная дисфункция у пациентов, получивших 4% желатин, в сравнении с применением ГЭК у больных после оперативных вмешательств по поводу аневризмы

аорты, что свидетельствует о повышенных рисках их использования у лиц с дисфункцией почек. Лаксенейр и соавт. провели исследование, в котором у пациентов (n=19 593) в качестве плазмозамениителей применяли коллоидные растворы, продемонстрирована наиболее высокая частота аллергических реакций именно на желатины. Также было показано, что желатины и декстраны следует избегать у пациентов с известной лекарственной аллергией в анамнезе. По данным исследования Мартез и соавт. во Франции на долю желатинов приходится 95% анафилактических реакций при применении всех коллоидов. ГЭК представлены на фармакологическом рынке наиболее широко, они отличаются по концентрации, молекулярной массе, молярному замещению, соотношению C2/C2, растворителю и фармакологическому профилю. Малые молекулы ГЭК выводятся путем клубочковой фильтрации, крупные молекулы гидролизуются в более мелкие фракции и частично задерживаются в ретикулоэндотелиальной системе. Ни одно из исследований не показало отрицательных последствий накопления ГЭК в мононуклеарных фагоцитах, однако доказано, что низкомолекулярные ГЭК накапливаются меньше в сравнении с высокомолекулярными ГЭК. Существуют данные об отрицательном воздействии ГЭК на свертывающую систему. Использование препаратов с молекулярной массой более 200 кДа способствует уменьшению плазменных концентраций фактора VIII и Виллебранда, что приводит к снижению адгезии тромбоцитов. Особое внимание при использовании ГЭК следует обращать на функцию почек. Большинство случаев осмотического нефроподобного поражения почек описаны у реципиентов почек после введения ГЭК 200/0,62 донором со смертью мозга.

Последний пересмотр рекомендаций по лечению пациентов с сепсисом и септическим шоком включил в себя существенные изменения в сравнении с предыдущими относительно тактики инфузионной терапии. Кристаллоиды однозначно были определены как препараты выбора при начальной водной нагрузке, не рекомендовано применять ГЭК у этой группы больных, возможность применения альбумина только в том случае, если требуется много кристаллоидов (2С). Такие радикальные изменения вызвали весьма оживленную дискуссию в научном мире, и это мнение нельзя считать общепринятым. В основу этих рекомендаций легли данные, полученные в исследованиях VISEP, CRYSTMAS, 6S и CHEST. Из них только в исследовании CRYSTAL были показаны преимущества коллоидов. Однако практически к каждому из этих исследований есть серьезные вопросы относительно дизайна.

В исследовании CRYSTMAS (2012) отсутствует информация о параметрах гемодинамики или лактата (т.е. показаний к инфузии), общем объеме инфузии (не только исследуемом, но и того, который получали пациенты до рандомизации), выборка была мала для сравнения летальности. В исследовании не указан алгоритм оценки эффективности инфузии, т.е. неизвестно, прекращали ли инфузию тогда, когда ее проведение уже не было показано или были возможные противопоказания.

При внимательном изучении основного исследования, которое легло в основу запрета коллоидов 6S Trial, выясняется, что кристаллоидная группа на самом

Продолжение на стр. 12.

Ю.Л. Кучин, к.м.н., кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Периопераційна інфузійна терапія

Продолжение. Начало на стр. 10.

деле таковой не была. В группе кристаллоидов разрешалась инфузия до 1 л синтетических коллоидов до рандомизации (т.е. практически маскированно допустимая суточная доза). В обе группы включали пациентов с острой почечной недостаточностью, хотя это является противопоказанием к введению HES по инструкции. При максимально допустимой суточной дозе 33 мл/кг объем инфузии составил в группе коллоидов 44 мл/кг (24-75 мл/кг), который ничем не отличался от объема перелитых коллоидов 47 мл/кг (25-76 мл/кг), несмотря на ограничения в инструкции. Кроме того, если рассмотреть показания к инфузии, то 25% пациентов были стабильными и не нуждались в инфузии, у 75% больных – $S_{cV}O_2$ и Лас удовлетворяли целевым значениям, а исходные центрального венозного давления (ЦВД) и АДср у 75% не представлены. Кроме того, недостаточно данных об исходной сравнимости групп и идентичности терапии в период исследования.

Исследование CHEST, которое выявило в группе HES большую частоту поврежденных почек и почечной заместительной терапии, не показало разницы по показателям летальности как в общей группе (90-дневная выживаемость), так и во всех подгруппах, включая острую почечную недостаточность (ОПН), сепсис, травму, ЧМТ, APACHE II. Кроме того, как и в CRYSTAL, HES вводили до рандомизации пациентам обеих групп.

Результаты исследования CRISTAL показали, что в широкой популяции пациентов (при сепсисе, множественной травме, других причинах гиповолемического шока), госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, реусцитация коллоидами или кристаллоидами ассоциировалась с одинаковыми показателями 28-дневной летальности. Однако через 90 дней количество случаев смерти в группе коллоидов было меньше, чем в группе кристаллоидов.

В декабре 2013 г. заключение ЕМЕА подтвердило опубликованное ранее (25 октября 2013 г.) положение, о том, что растворы ГЭК не должны использоваться для лечения пациентов с сепсисом, ожогами или больных в критическом состоянии из-за повышенного риска повреждения почек и смертности. Одновременно подтверждено, что растворы ГЭК могут по-прежнему использоваться у пациентов для лечения гиповолемии, вызванной острой кровопотерей, в тех случаях, когда не возможно достичь результата с помощью инфузии кристаллоидов. В целях минимизации потенциальных рисков у этих больных ГЭК не должны использоваться в течение более 24 ч, а также следует контролировать функцию почек. Рекомендуется дальнейшие исследования проводить в отношении использования ГЭК в плановой хирургии и у пострадавших с травмой.

Не подвергая сомнению тот факт, что данные рекомендации обязательны к исполнению, необходимо отметить, что они не являются окончательными. Все данные, которые легли в основу этого положения, были получены из рандомизированных клинических исследований (РКИ), т.е. включали данные после рандомизации больных в группы, что, как правило, происходило после стабилизации состояния пациентов. В то же время рекомендации для начального

(немедленного) восполнения жидкости не могут быть построены на РКИ, так как включение в них пациента должно сопровождаться, как минимум, подписанием информированного согласия, оценки критериев включения и исключения и процедуру рандомизации. В то же время экстраполяция выводов, полученных на одной популяции (например, септических больных после стабилизации), на другую популяцию (например, пациентов с острой кровопотерей) всегда вызывает много вопросов, так как противоречит научному методу в принципе.

Главным доводом большинства приведенных исследований относительно недопустимости применения коллоидов является увеличение рисков почечной недостаточности. Наиболее вероятным ее патофизиологическим механизмом при применении коллоидов является вызванная инфузией гиперосмолярных веществ продукция мочи с большой вязкостью у обезвоженных пациентов. Клубочковая фильтрация гиперосмолярных молекул повышает вязкость мочи и вызывает застой в тубулярном аппарате. Повышение плазменного онкотического давления независимо от генеза давно известно как фактор риска ОПН. Основываясь на этом механизме, можно предположить, что все гиперосмолярные коллоиды могут потенциально вызывать повреждение почек, в то время как изотонические растворы выглядят более безопасными.

В то же время опубликовано достаточно большое количество исследований, которые свидетельствуют об отсутствии значимых негативных эффектов коллоидов на функции почек при условии соблюдения показаний и противопоказаний. Sumpelmann и соавт. проанализировали данные 316 детей (в возрасте от 0 до 12 лет), включившие все виды хирургии, в т.ч. сердечной-сосудистой, и пришли к выводу, что умеренные дозы коллоидов помогают сохранять стабильность гемодинамики с вероятностью серьезных побочных эффектов менее 1%.

В ответ на критическую статью относительно применения коллоидов у больных с сепсисом в том же журнале опубликована коллективная статья, ставящая под сомнение однозначность выводов. Это касается в первую очередь целесообразности применения коллоидов в указанной дозе: ГЭК (130/0,4) использовали у 118 пациентов в дозе до 46 мл/кг (суммарная доза ≈649 мл/кг), желатин инфузировали 87 пациентам в дозе 43 мл/кг (суммарно ≈525 мл/кг). При этом кристаллоидов было перелито значительно меньше – 141 пациенту перелили суммарно до 355 мл/кг. Кроме того, много вопросов вызвал состав рабочей группы (все эксперты из одного центра) и скорость принятия статьи к публикации (3 дня). Существуют и другие публикации, анализирующие возможные причины почечной недостаточности. Mullens и соавт. пришли к выводу, что именно сердечная недостаточность, описываемая как результат инфузии коллоидов, была причиной венозного застоя, а не дисфункция почек была связана с малым сердечным выбросом из-за гиповолемии. Voud в исследовании пациентов с септическим шоком указывает на то, что основными факторами повреждения почек являются высокое ЦВД и положительный баланс.

Опубликованы исследования, показывающие, что даже очень высокие дозы

– общим объемом до 66 л на протяжении 21-го дня – у пациентов с тяжелой ЧМТ не вызывали нарушения функции почек. В отличие от результатов исследования VISEP, которое легло в основу негативного решения относительно применения ГЭК у септических больных, в исследовании SOAP, которое включило более 3000 пациентов с тяжелым сепсисом, получавших ГЭК, не было выявлено повышенного риска относительно почечной недостаточности. Вероятной причиной этого было то, что ГЭК вводили в гораздо меньших количествах (13 против 70 мл/кг) и в течение более короткого периода в исследовании SOAP. Существует доказательство того, что ГЭС также модулирует воспаление. Синтетические коллоиды препятствуют адгезии нейтрофилов к эндотелию и инфильтрации нейтрофилов легких. Кроме того, исследование на модели сепсиса у крыс показали снижение воспалительной реакции после инфузии ГЭК, а на модели геморрагического шока было показано уменьшение выделения фактора некроза опухоли, интерлейкинов и окислительного стресса.

Исследование FIRST показало, что при проникающей травме инфузионная терапия с включением ГЭК обеспечивает более быстрый клиренс лактата, свидетельствующий об улучшении перфузии тканей, в сравнении с инфузией кристаллоидов. При этом частота ренальных осложнений также была ниже в группе коллоидов.

Цели и стратегии инфузионной терапии

Инфузионная среда является лекарством и, как любое лекарство, имеет токсическое действие при передозировке. Главная задача инфузионной терапии при гиповолемии – поддержать адекватный объем циркулирующей крови для обеспечения доставки кислорода с целью предотвратить органную дисфункцию из-за гипоперфузии и гипоксии тканей.

Поскольку основной задачей сердечно-сосудистой системы является обеспечение доставки достаточного количества кислорода к клеткам соответственно их метаболических потребностей, то целевыми направлениями инфузионной терапии есть поддержание адекватной перфузии тканей для обеспечения оксигенации тканей. Не только гиповолемия, но и гипертонемия приводят к уменьшению тканевой перфузии, что потенциально угрожает органной недостаточностью. При этом дополнительная оксигенотерапия не может улучшить оксигенацию в гипоперфузируемых тканях. В связи с тем, что гиповолемия является частой причиной нарушений гемодинамики у критических больных, обеспечение достаточного внутрисосудистого объема является краеугольным камнем управления гемодинамикой. Главным вопросом остается то, как оценивать адекватность внутрисосудистого объема.

В лечении пациентов с нестабильной гемодинамикой, как правило, требуется ответить на четыре функциональных вопроса.

Первый вопрос – самый важный, но и одновременно самый сложный: является ли оксигенация тканей адекватной? Поскольку уровень оксигенации ткани нельзя измерить напрямую, следующие показатели используются для ее оценки:

насыщение кислородом гемоглобина (сатурация) смешанной венозной крови; сатурация в центральной венозной крови и сывороточный лактат. Существует множество исследований, анализирующих интерпретацию этих параметров при оценке оксигенации тканей, но ни один из них не может быть использован для окончательного подтверждения кислородного дефицита тканей, так как изменения могут быть вызваны различными заболеваниями или воздействием лекарств.

Второй вопрос: каким образом можно увеличить сердечный выброс, который является главной детерминантой доставки кислорода? Реагирует ли пациент увеличением сердечного выброса на введенный внутривенно объем?

Третий вопрос касается тонуса сосудов: он может быть повышенным (вазоспазм), сниженным (вазодилатация) или нормальным у пациента с гипотонией.

Четвертый вопрос относится к работе сердца: достаточна ли инотропная функция сердца для поддержания нормального сердечного выброса.

При этом, если говорить о применении ГЭК, то факторами, определяющими их безопасность и эффективность, являются: соблюдение показаний к применению, суточная доза, длительность приема и учет противопоказаний. Главным показанием к использованию коллоидов осталась гиповолемия с нарушением тканевой перфузии. Противопоказаниями к применению коллоидов являются аллергия, олигоанурия (если она не вызвана снижением преднагрузки вследствие гиповолемии), заместительная почечная терапия, внутричерепное кровотечение, превышение максимальной суточной дозы. Не являются противопоказаниями к коллоидам отсутствие внутрисосудистой гиповолемии, дефицит внесосудистой жидкости, длительный период применения и, особенно, гипертонемия.

Зависимость между дозой коллоида и нежелательными явлениями или побочными действиями, а также тактическими шагами, позволяющими их избежать, представлена на рисунке 2. Из схемы видно, что, кроме аллергических реакций, все остальные побочные действия и нежелательные эффекты являются дозозависимыми. Таким образом, в применении коллоидов для лечения гиповолемии главным является определение эффективной дозы. Индивидуализация дозы подразумевает не статический мониторинг за определенными переменными, а динамическое наблюдение за реакцией целого ряда показателей на проводимую инфузионную терапию.

Рутинными переменными, на которые опираются врачи в клинической практике для ответа на эти вопросы, являются: среднее артериальное давление (САД), ЦВД и темп диуреза. Однако хотя эти параметры легко измерить, они на самом деле не позволяют оценить все аспекты нарушений гемодинамики и дифференцировать их причины полноценно.

Независимо от патологии, которая привела к уменьшению сердечного выброса, физиологической реакцией организма в ответ на стимуляцию барорецепторов является восстановление артериального давления для поддержания церебрального перфузионного давления. Из-за модуляции симпатического тонуса это часто сопровождается тахикардией, следовательно, гипотония

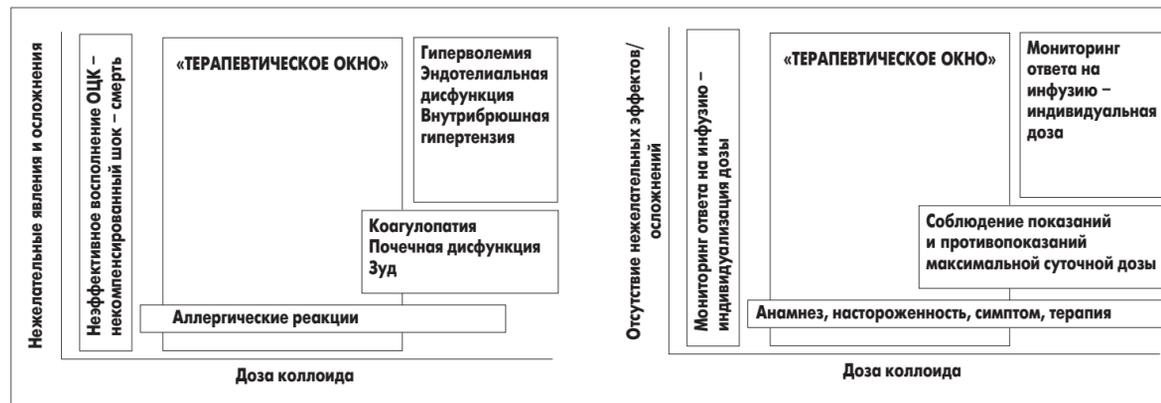


Рис. 2. Зависимость между дозой коллоида и нежелательными явлениями/побочными действиями, а также тактическими шагами, позволяющими их избежать

свидетельствует о декомпенсации этого механизма, в то время как нормальное артериальное давление не может быть критерием нормальной гемодинамики. Кроме того, оба основных симптома (тахикардия и артериальная гипотензия) могут отсутствовать при гиповолемическом шоке, пока дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) не достигнет 20% и более.

Центральное венозное давление имеет слабую корреляцию с ОЦК и является недостаточным для определения гиповолемии, особенно относительно снижения сердечного выброса и дефицита кислорода тканей в ранней стадии. Кроме того, изменения в ЦВД после проведенной инфузии не позволяют сделать какие-либо выводы об изменении ударного объема (SV) или сердечного выброса (CO). Следовательно, измерение ЦВД недостаточно для оценки гемодинамики пациента и контроля инфузионной терапии. Таким образом, не рекомендуется использовать ЦВД или давление заклинивания легочных капилляров как единственные показатели для целевой инфузионной терапии и оптимизации преднагрузки. Приоритетным является динамический мониторинг ответа на инфузию и неинвазивный мониторинг сердечного выброса (stroke volume variation – SVV, pulse pressure variation – PPV, транспищеводный доплер).

Поскольку сердечный выброс является основным показателем, который показывает соответствие доставки кислорода потребностям тканей, эффективность инфузионной терапии лучше всего оценивать путем непрерывного мониторинга сердечного выброса. Основными перспективными направлениями мониторинга эффективности инфузии являются капиллярная утечка, перфузия органов и функция эндотелия. Для мониторинга перфузии тканей рекомендуются повторные измерения комбинации Hk/Ht, сывороточного лактата и дефицита оснований. Подробный их анализ выходит за рамки данной статьи и может быть представлен в специальных обзорах.

Целью современных методов мониторинга является определение тактики ведения пациента. Анализируются показатели сердечного выброса и преднагрузки, для того чтобы прогнозировать реакцию пациента на инфузию. Опубликовано много исследований периперационной инфузионной терапии, в которых сравнивается «ограничительная» стратегия с «либеральной». Однако в связи с тем, что определений «ограничительных» или «либеральных» стратегий инфузии не существует, эти исследования практически не сопоставимы. Обычно исследователи обозначали свой рутинный режим инфузионной терапии как

контрольную группу и сравнивали его со своей же ограничительной моделью инфузионной терапии. При этом пациент, который по объему инфузионной терапии соответствовал «либеральной» группе в одном исследовании, мог соответствовать «ограничительной» группе в другом исследовании. Кроме того, в этих исследованиях изучали разные исходы: от послеоперационной рвоты, боли или оксигенации тканей кишечника до анализа летальности. Brandstrup и соавт. показал, что периперационное ограничение жидкости (2740 против 5388 мл) снижает частоту несостоятельности кишечного анастомоза, отека легких, пневмонии и раневой инфекции у 141 пациента после колоректального хирургического вмешательства без увеличения частоты почечной недостаточности. Это исследование одновременно является сравнительным по инфузии кристаллоид против коллоидной инфузионной терапии, т.к. ограничительная группа получила в основном коллоиды, в то время как либеральная группа получала исключительно кристаллоиды. Во всех этих исследованиях не ставилась задача ориентироваться на целевые параметры гемодинамики, в отличие от стратегии, известной как целевая терапия (goal directed therapy – GDT). Эта стратегия исследована Rivers и соавт.: в качестве целей для оптимизации раннего лечения у пациентов с сепсисом определяли ЦВД, среднее артериальное давление, сывороточный лактат и сатурацию смешанной венозной крови. Дальнейшие исследования у хирургических больных подчеркивают важность функциональных целевых параметров гемодинамики для улучшения исходов. В метаанализе, в который вошли четыре проспективных рандомизированных исследования, было показано, что инфузионная терапия, контролируемая по величине сердечного выброса, уменьшала сроки госпитализации и частоту осложнений. В колоректальной хирургии было определено снижение воспалительного ответа (уровня интерлейкина-6) при инфузионной терапии, контролируемой с использованием доплерографии. Другие исследования показали сокращение вентилиционной поддержки и сроков пребывания интенсивной терапии у кардиохирургических пациентов при контроле инфузионной терапии по расчету целевых гемодинамических параметров. В других исследованиях инфузионную терапию контролировали по индексу внесосудистой воды легких. Показано, что целевая инфузионная терапия уменьшает воспаление, заболеваемость и смертность не только у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, но и у больных, перенесших большие хирургические вмешательства. В исследовании Doherty и соавт. сравнивали

результаты лечения пациентов при либеральной стратегии инфузионной терапии и с рестриктивным режимом. Причем если в одной рестриктивной группе использовалась управляемая целевая стратегия со сложным гемодинамическим мониторингом, то в другой контролировали только суточный баланс. Результаты лечения достоверно были лучше в обеих рестриктивных группах, но интересным было то, что результаты лечения у группы с управляемой целевой инфузией и у группы обычного контроля суточного баланса достоверно между собой не отличались. Таким образом, даже в отсутствие возможности сложного гемодинамического мониторинга можно улучшить результаты лечения хирургических больных – просто не допуская больших балансов жидкости. Положительный баланс жидкости более 1100 мл/сут был независимо связан со смертностью у больных раком.

Вопросы, связанные с избыточной инфузией, поднимаются не только в контексте интраоперационной терапии. Ограничительная стратегия инфузии активно обсуждается и на догоспитальном этапе у больных с ЧМТ. Доказано, что существующие практики использования больших объемов исключительно изотонических кристаллоидов при восполнении ОЦК на догоспитальном этапе не являются оптимальными. Показаниями к началу инфузионной терапии определены САД <80-85 мм рт. ст., продолжающееся снижение АД, нарушение сознания в отсутствие ЧМТ. Согласно современным протоколам восполнения ОЦК на догоспитальном этапе показаниями к инфузии являются нарушение сознания в отсутствие ЧМТ, отсутствие пульса в лучевой артерии, частота пульса >130 за 1 мин, снижение АД <80 мм рт. ст. При этом предусматривается болюсное введение жидкости (например, болюс = 500 мл раствора лактата Рингера). После введения болюса следует повторно оценить наличие показаний к инфузии и, в случае их отсутствия, отказаться от введения следующего болюса.

На рисунке 3 приведена принципиальная схема восполнения ОЦК при гиповолемии.

Главным принципом инфузионной терапии при коррекции гиповолемии являются не только параметры мониторинга, но и оценки ответа этих параметров на проводимую жидкостную нагрузку.

Таким образом, направленная (целевая) инфузионная терапия, которая проводится с целью восполнения ОЦК, должна быть ранней, агрессивной, но адекватной по объему. Это позволит избежать передозировки введенной жидкости и в последующем нежелательных явлений.

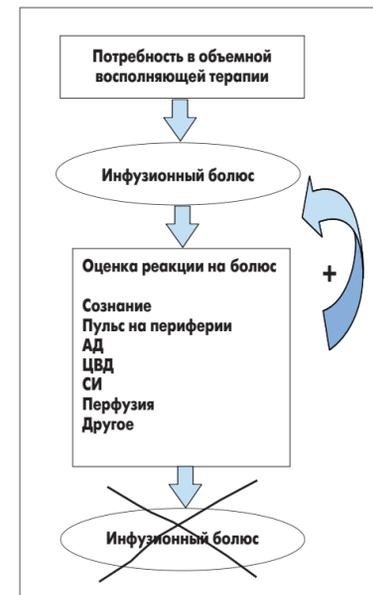


Рис. 3. Принципиальная схема восполнения ОЦК при гиповолемии

Заключение

Основной задачей периперационной инфузионной терапии является поддержание эффективного внутрисосудистого объема без избыточного увеличения интерстициальной жидкости, поэтому правильное применение инфузионных растворов в адекватных дозах в нужное время может улучшить результаты лечения хирургических больных, а перегрузка жидкостью потенциально их ухудшает.

На основании новых данных относительно проницаемости сосудистого эндотелия принцип перемещения жидкости Старлинга должен быть дополнен концепцией «двойного барьера». Деградация сосудистого гликокаликса приводит к увеличению проницаемости капилляров и потере жидкости в интерстициальное пространство. Сосудистая утечка и потери жидкости в «третье пространство» является одним из основных последствий нарушений ЭПС. Исследования качества и объема инфузионной терапии доказали негативное влияние интерстициального отека тканей на исходы лечения хирургических больных, поэтому понимание последствий инфузионной терапии крайне необходимо.

При принятии решения об объеме и качественном составе инфузионной терапии следует учитывать различие между обезвоживанием и гиповолемией. Обезвоживание в результате повышенных потерь с мочой, перспирацией и голоданием требует коррекции кристаллоидными растворами, в то время как острый дефицит внутрисосудистого объема (гиповолемия), сопровождающийся снижением сердечного выброса, часто может требовать применения коллоидных растворов, хотя дискуссия об их использовании еще продолжается.

Для предотвращения развития гиповолемии при определении объема инфузионной терапии целесообразно ориентироваться на макрогемодинамические показатели системы кровообращения и тщательно соблюдать поддержание адекватного суточного баланса.

Коллоидные препараты для инфузии, включая ГЭК, показаны для лечения гиповолемии, вызванной острой кровопотерей, без превышения максимально допустимых суточных доз.

Список литературы находится в редакции.

3