

Инфузионная терапия пациентов в критическом состоянии (состояние проблемы). Часть 1

П. А. Жежук¹, А. В. Власенко^{1,2}, Е. А. Евдокимов², Д. И. Левиков¹,
Е. П. Родионов^{1,2}, В. И. Маковой², В. В. Ерофеев²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Инфузионная терапия является важным компонентом лечения многих заболеваний и одним из основных методов интенсивной терапии пациентов реанимационного профиля. Активная инфузионная терапия с использованием разных инфузионных сред, больших объемов и высоких скоростей внутривенного введения жидкости особенно актуальна у пациентов, пострадавших и раненых, в критическом состоянии, наиболее тяжелым из которых остается септический шок. На протяжении более двух столетий клинического применения инфузионная терапия прошла большой эволюционный путь и стала более эффективной и безопасной. Однако, как и любое лекарственное средство, инфузионная терапия (в целом и конкретные инфузионные среды) имеет ряд побочных эффектов, особенно при ее чрезмерном использовании. Поэтому в последние годы применение инфузионной терапии рассматривается как назначение любого лекарства с учетом показаний, противопоказаний, способов введения, дозирования, продолжительности, деэскалации. Это позволило выделить основные этапы инфузионной терапии критических состояний и шока: интенсивная инфузионная терапия (быстрое введение большого объема жидкости), оптимизация инфузионной терапии (снижение скорости и объема инфузии), стабилизация пациента и минимизация инфузии, дереанимация (удаление избыточной жидкости из организма). По мере развития клинической патофизиологии были пересмотрены основные представления о поддержании жидкостного гомеостаза организма в норме и при критических состояниях, изучены отрицательные эффекты инфузионной терапии на всех этапах ее применения. Поэтому при интенсивной терапии шока основными клиническими вопросами являются: когда следует начинать инфузионную терапию, когда прекращать активную инфузионную терапию, когда начинать удаление жидкости из организма и когда прекращать жидкостную дереанимацию. Таким образом, для реализации принципа персонализированного лечения важно определить не только «переносимость» инфузионной терапии, но и «чувствительность» к инфузии конкретного пациента – возможность поддержания гемодинамики без риска перегрузки жидкостью. Оценка рутинных клинических, инструментальных и лабораторных показателей состояния макро- и микроциркуляции не дает возможность прецизионно ответить на эти вопросы. Современные сонографические методы мониторинга центральной и периферической кардиогемодинамики, «венозного избытка» с использованием доплеровской и расширенной фокусной эхокардиографии позволяют оценить «переносимость инфузионной терапии». Реализация этого нового направления повысит эффективность и безопасность инфузионной терапии и улучшит результаты лечения пациентов в критическом состоянии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфузионная терапия, критическое состояние, сепсис, шок, гипергидратация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infusion therapy in critical patients (state of problem). Part 1

P. A. Zhezhuk¹, A. V. Vlasenko^{1,2}, E. A. Evdokimov², D. I. Levikov¹,
E. P. Rodionov^{1,2}, V. I. Makovey², V. V. Erofeev²

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Infusion therapy is an important component of many diseases treatment – and one of the main methods of intensive care for intensive care patients. Active infusion therapy using different infusion media, large volumes and high rates of intravenous fluid is especially relevant in critical patients, the most severe of which remains patients with septic shock. For more than two centuries of clinical use, infusion therapy has gone through a long evolutionary path and has become more effective and safer. However, like any drug, infusion therapy (in general and specific infusion media) has a number of side effects, especially when used excessively. Therefore, in recent years, the use of infusion therapy is considered as the appointment of any drug, taking into account indications, contraindications, methods of administration, dosing, duration, de-escalation. This made it possible to identify the main stages of infusion therapy of critical conditions and shock: intensive infusion therapy (rapid administration of a large fluid volume), optimization of infusion therapy (reduction of the rate and volume of infusion), stabilization of the patient and minimization of infusion, de-resuscitation – removal of excess fluid from the body. With the development of clinical pathophysiology, the basic concepts of maintaining fluid homeostasis of the body in normal and critical conditions were revised, and the negative effects of infusion therapy at all stages of its use were studied. Therefore, in the intensive care of shock, the main clinical questions are: when to start fluid therapy, when to stop active fluid therapy, when to start fluid removal from the body, and when to stop fluid de-resuscitation. Thus, in order to implement the principle of personalized treatment, it is important to determine not only the «tolerance» of infusion therapy, but also the «sensitivity» to the infusion of a particular patient – the ability to maintain hemodynamics without the risk of fluid overload. Evaluation of routine clinical, instrumental and laboratory indicators of the state of macro- and microcirculation does not provide an opportunity to accurately answer these questions. Modern sonographic methods for monitoring central and peripheral cardiohemodynamics, 'venous excess' using Doppler and extended focus echocardiography allow us to assess the 'tolerance of infusion therapy'. The implementation of this new direction will increase the efficiency and safety of infusion therapy and improve the outcomes of the critically ill patients' treatment.

KEYWORDS: infusion therapy, critical condition, sepsis, shock, hyperhydration.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АБ – антибиотики;
АПД – абдоминальное перфузионное давление;
ВБД – внутрибрюшное давление;
ВБГ – внутрибрюшная гипертензия;
ВТЛЖ – выносящего тракта левого желудочка;
ВГД – внутриглазное давление;
ВГКС – внутриглазной компартмент-синдром;
ВПД – вариабельность пульсового давления;
ВЧКС – внутричерепной компартмент-синдром;
ВЧГ – внутричерепная гипертензия;
ВЧД – внутричерепное давление;
ГКДО – глобальный индекс конечно-диастолического объема;
ГФВ – общая фракция выброса;
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии;
ЗПТ – заместительная почечная терапия;
ОР – отделение реанимации;
ОПП – острое повреждение почек;
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
КАПС – кардио-абдоминально-почечный синдром;

ПСС – почечное сосудистое сопротивление;
ПКИТ – поздняя консервативная инфузионная терапия;
ПЦУЖ – позднее целенаправленное удаление жидкости;
РАУИТ – раннее адекватное управление инфузионной терапией;
РЦТ – ранняя целенаправленная терапия;
САД – среднее артериальное давление;
СВ – сердечный выброс;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ТД – темп диуреза;
УО – ударный объем;
ФВЛЖ – фракции выброса левого желудочка;
ФГМ – функциональный гемодинамический мониторинг;
ЦВД – центральное венозное давление;
ЦПА – церебральное перфузионное давление;
ФЭхоКГ – фокусная эхокардиография;
Стмах – максимальная концентрация;
NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов;
L-FABP – L-типа белок, связывающий жирные кислоты;
MIC – средняя ингибирующая концентрация;
PCT – прокальцитонин.

Организация эффективной и безопасной инфузионной терапии у пациентов в критическом состоянии на всех этапах лечения и особенно на этапе стабилизации кардио-гемодинамики (инфузионная реанимация) была и остается серьезной проблемой анестезиологии и реаниматологии. Существует много спорных вопросов относительно выбора типа и дозы инфузионных препаратов, скорости и продолжительности их введения.

Действительно, существует только четыре основных показания для внутривенного введения инфузионных растворов:

- интенсивная терапия шока;
- коррекция водных секторов организма, электролитного баланса и метаболического статуса;
- поддержание водных секторов организма, электролитного баланса и метаболического статуса;
- парентеральная нутритивная поддержка.

Следует отметить, что вне лечения шока используются значимо меньшие объемы инфузий с меньшими скоростями введения и это, как правило, кристаллоидные растворы.

В этом обзоре будут рассмотрены принципиальные вопросы физиологии и патофизиологии жидкостного гомеостаза организма, выбора наиболее эффективного и безопасного алгоритма реализации и мониторинга инфузионной терапии при лечении пациентов в критическом состоянии. Не менее актуальной проблемой остается выбор инфузионной среды при том или ином критическом состоянии, но этот вопрос требует отдельного освещения и не будет рассматриваться в настоящей работе.

Согласно современным представлениям, инфузионная терапия рассматривается как любая другая лекарственная терапия, которая описывается концепцией «четырёх D»:

- лекарство (Drug) – выбор инфузионной среды;
- дозирование (Dosing) – выбор скорости и объема инфузии;
- продолжительность (Duration – выбор продолжительности инфузии);
- дезэскалация (De-escalation) – медикаментозное (диуретики) или инструментальной (диализ) удаление избытка жидкости из организма.

Современная стратегия управления инфузионной терапией при критических состояниях и шоке включает:

- раннее целенаправленное проведение активной инфузионной терапии;
- позднее консервативное проведение инфузионной терапии;
- отсроченное целенаправленное удаление из организма излишков жидкости.

Учитывая вышесказанное, при лечении шока можно выделить четыре основных фазы инфузионной терапии:

- фаза интенсивной инфузионной терапии с использованием больших объемов и высокой скорости инфузии;
- фаза оптимизации инфузионной терапии с постепенным уменьшением скорости и объема инфузии;
- фаза стабилизации – минимизация или прекращение инфузионной терапии;
- фаза дереанимации – медикаментозная или инструментальная коррекция гипергидратации.

Следует отметить, что на каждой из этих стадий лечения шока и фаз инфузионной терапии возможно развитие ряда осложнений, обусловленных как критическим состоянием, так и самой инфузионной терапией:

- гиповолемия, гипотензия – гипоперфузия, ишемия;
- инфузионная терапия – реперфузия по мере нормоволемии ОЦК, микроциркуляции и перфузии;
- инфузионная терапия – перегрузка жидкостью;
- дереанимация – гипоперфузия, гипотензия, ишемия;
- совокупность факторов – рост глобальной транскапиллярной проницаемости (GIPS).

Учитывая вышесказанное, при интенсивной инфузионной терапии критических состояний клиницист должен ответить на четыре принципиальных вопроса:

- когда начинать активную инфузионную терапию;
- когда прекращать активную инфузионную терапию;
- когда начинать дереанимацию – активное удаление жидкости из организма;
- когда прекращать активное удаление жидкости из организма.

Для ответа на эти вопросы в рутинной практике традиционно используются клинические и стандартные лабораторно-инструментальные показатели (наличие жажды, состояния слизистых оболочек, тургор кожи и глазных яблок, периферические отеки, артериальное и центральное венозное давление, частота сердечных сокращений, темп диуреза, уровень гемоглобина и гематокрита, метаболический статус и т.д.), реже – специальные инструментальные методы оценки волемического статуса пациента (анализ пульсовой волны, ударный и минутный объем сердца, давление заклинивания в легочных капиллярах, объемы и давления в полостях сердца, варибельность ударного объема, состояние водных секторов организма, оцененных посредством различных инвазивных и неинвазивных методов контроля и т.д.). Принципиально, что никакой из этих методов не в состоянии точно оценить волемический статус пациента, состояние макро- и микроциркуляции и в полной мере ответить на четыре перечисленных выше вопроса. Не менее важно, что перечисленные методы также не в состоянии предсказать «ответ сердечно-сосудистой системы» пациента на инфузионную нагрузку.

В последние годы ультразвуковое исследование становится доминирующим инструментом оценки состояния кардиогемодинамики в отделениях реанимации. Базовые методы исследования гемодинамики при помощи сонографии достаточно просты и эффективны, но менее точны в отношении выбора терапии, особенно в отношении внутривенного введения жидкости. Ультразвуковая доплерография позволяет онлайн оценить наполнение камер сердца и сердечный выброс, что дает возможность клиницисту реализовывать современный принцип оценки «переносимости» инфузии и «чувствительности» к инфузии. Классическая физиологическая концепция Франка – Старлинга интегрирует «переносимость» инфузии и «чувствительность» к ней. Однако при ухудшении функции миокарда и в условиях шока взаимосвязь между изменениями преднагрузки и реакцией изменения ударного объема (УО) сердца на ее увеличение становится менее четкой. Поскольку фракция выброса не является надежным показателем зависимости от преднагрузки, прогнозирование ответа на дополнительное внутривенное введение жидкости требует других динамических способов оценки.

Изменить преднагрузку и косвенно оценить толерантность к инфузионной терапии можно с помощью мини-болуса жидкости или пассивного подъема нижних конечностей пациента с одновременной доплеровской оценкой ударного объема. Доплеровское измерение «положения сердечной функции на кривой Франка – Старлинга» (рис. 11) требует оценки изменений УО (т.е. Δu), что может быть выполнено посредством измерения интеграла скорости и времени в выносящем тракте левого желудочка. Каждый из методов, описанных выше, количественно оценивает только ось Y кривой Франка – Старлинга, в то время как ось X (т.е. изменение преднагрузки, Δx) не измеряется. Акцент только на Δu благоприятствует стратегии интенсивной терапии, при которой проведение инфузионной

терапии прекращается только тогда, когда УО перестает увеличиваться, а не когда возникают признаки перегрузки объемом (Δx), что может привести к венозному застою. Таким образом, независимо от оценки изменений УО, необходимо оценивать риск перегрузки объемом. Это новое направление расширенной фокусной эхокардиографии (ФЭхоКГ) можно охарактеризовать рабочим термином «переносимость инфузионной терапии». Хотя универсальное определение еще предстоит сформулировать, переносимость инфузии определяется как способность проводить инфузионную терапию без побочных реакций. Для оценки «переносимости инфузии» возможно использовать методику ультразвуковой оценки «венозного избытка» (VexUS). Оценка VexUS объединяет доплерографический контроль характера кровотока в печеночной и воротной венах, интралобулярных вен в паренхиме коркового вещества почек, размер нижней полой вены и оценивается от нуля до трех. По мере повышения давления в левом предсердии доплеровский паттерн при оценке кровотока в легочных венах трансформируется аналогично паттерну, наблюдаемому при оценке характера кровотока в венах большого круга кровообращения. Отношение скорости раннего трансмитрального наполнения (зубец E) к скорости раннего диастолического движению фиброзного кольца митрального клапана (зубец e') повышается вместе с давлением в левом предсердии. С учетом данных фактов, возможна разработка системы оценки, подобной VexUS, и для левых камер сердца. Такая система оценки может послужить для стандартизации и стратификации степени застоя в легочных венах.

Развитие инновационных медицинских технологий позволяет реализовывать современные принципы персонализированной и безопасной медицины, что в полной мере относится и к физиологически-ориентированной стратегии управления инфузионной терапией у пациентов в критическом состоянии.

Инфузионная терапия, гипергидратация и ее последствия

Интенсивная терапия пациента в критическом состоянии, включающая инфузионную реанимацию, неизбежно приводит к гипергидратации и «солевой перегрузке». В первую очередь это результат первичной интенсивной инфузионной терапии, направленной на восстановление внутрисосудистого объема, венозного возврата, системной и периферической циркуляции, увеличения доставки кислорода и улучшения оксигенации тканей. Реже перегрузка «солью и водой» может быть результатом введения больших объемов жидкости в качестве растворителя лекарственных средств, в составе парентерального питания и для поддержания водно-электролитного баланса.

Следует отметить, что при любом критическом состоянии, сепсисе и особенно при септическом шоке возникает патологический феномен повышенной транскапиллярной проницаемости, суть которого заключается в повреждении структур эндотелия капилляров медиаторами воспаления, гипоксии и самой инфузионной терапией (составом, объемом и скоростью введения жидкости). В результате

экстравазации большого количества жидкости и форменных элементов из сосудистого русла в интерстиций развивается не только тканевая гипергидратация, но гиповолемия, которая требует продолжения активной инфузионной терапии, несмотря на рост интерстициального отека [9]. Формирующиеся локальные и генерализованные отеки нарушают микрогемодиализацию, тканевый лимфоток, что ведет к развитию органной дисфункции [1, 13, 14]. Таким образом, формируется порочный круг инфузионной терапии шока и критических состояний, что диктует необходимость прецизионной и персонализированной организации инфузионной терапии на всех этапах лечения этих пациентов.

Следует отметить, что в настоящее время не существует достаточно точных методов оценки степени капиллярной утечки и содержания внесосудистой жидкости в секторах организма. Степень гипергидратации примерно рассчитывается путем деления накопленного объема жидкости в литрах на исходную массу тела пациента и умножения на 100%. Гипергидратация на любой стадии интенсивной терапии определяется пороговым значением в 10%, и это ухудшает результаты лечения [14, 76, 88]. Большое количество исследований демонстрируют значимую зависимость между степенью гипергидратации, вызванной положительным кумулятивным балансом жидкости, и неблагоприятными исходами у пациентов в критическом состоянии с септическим шоком и (или) острым респираторным дистресс-синдромом [1, 10–12].

Учитывая вышесказанное, становится понятно, что эффективное лечение пациентов с шоком заключается не только в быстром восстановлении венозного возврата, артериального давления, макро- и микроциркуляции, но и контроле положительного водного баланса и предотвращении гипергидратации, ведущей в конечном итоге к полиорганной дисфункции и росту летальности. При этом можно представить инфузионную терапию лекарством, а отеки и гипергидратацию – как результат его передозировки. Поэтому при проведении любой инфузионной терапии, и особенно интенсивной, необходимо учитывать и контролировать комплекс вопросов:

- характеристики используемых инфузионных сред;
- показания, противопоказания, ограничения;
- немедленные и отсроченные побочные эффекты;
- сроки начала;
- дозы;
- скорость введения;
- критерии продолжительности введения;
- критерии отмены инфузии.

Эффективная стратегия инфузионной терапии диктует необходимость рассмотрения любого шока и критического состояния как фаз патологического процесса, требующего дифференцированного терапевтического подхода на каждой из них.

В рамках настоящей работы целесообразно представить современную «гликокаликсную модель трансвазкулярного обмена жидкости» и пересмотренное в связи с этим уравнение Старлинга [17].



Рисунок 1. Порочный круг, возникающий при интенсивной инфузионной терапии септического шока. По материалам Peeters et al. [96]
Примечание: ВБГ – внутрибрюшная гипертензия.



Рисунок 2. Возможные последствия гипергидратации для функции органов-мишеней. По материалам Malbrain et al. [1, 2].

Примечание: АДП – абдоминальное перфузионное давление; ВБД – внутрибрюшное давление; ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ВГД – внутриглазное давление; ВГКС – внутриглазной компартмент-синдром; ВЧКС – внутричерепной компартмент-синдром; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ВЧД – внутричерепное давление; ГКДО – глобальный индекс конечно-диастолического объема; ГФВ – общая фракция выброса; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; КАПС – кардио-абдоминально-почечный синдром; ПСС – почечное сосудистое сопротивление; САД – среднее артериальное давление; СВ – сердечный выброс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УО – ударный объем; ЦВД – центральное венозное давление; ЦПА – церебральное перфузионное давление.

Согласно теории Старлинга, результирующая сила на «артериолярном конце капилляров» перемещает жидкость из сосудов в интерстиций в результате высокого гидростатического давления, а на «венозном конце» жидкость снова попадает из интерстиция в сосуды вследствие действия осмотических сил [97]. Классическое уравнение Старлинга выглядит следующим образом:

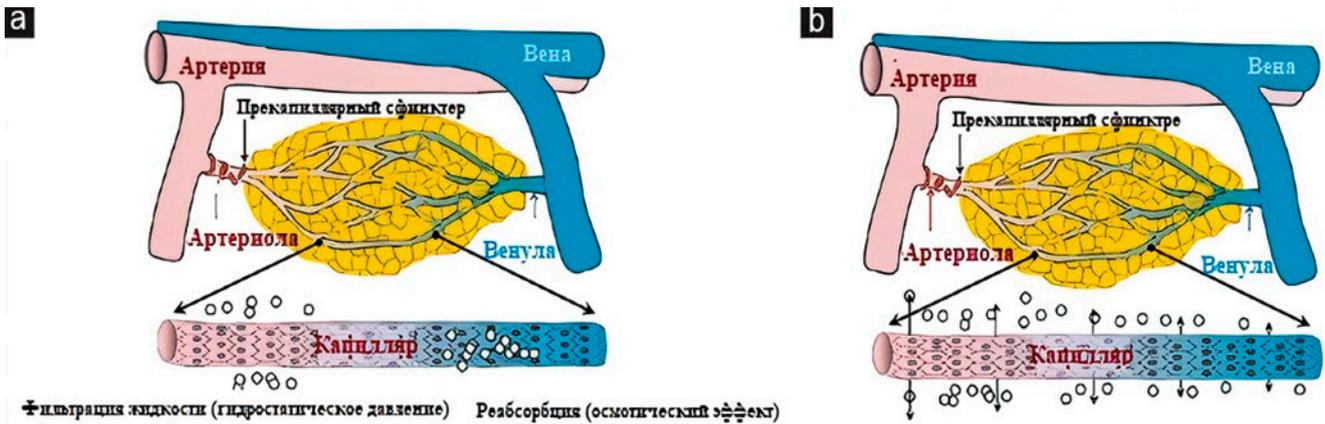


Рисунок 3. Эволюция представлений о транскапиллярном обмене жидкости: а) исходное уравнение Старлинга: $J_v = K_f [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$. Жидкость, вытесненная в зоне артериол, равна объему жидкости, реабсорбированной в зоне венул; б) модифицированное уравнение Старлинга с учетом эндотелиального слоя гликокаликса: $J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_g)]$. Лимфа играет важную роль при возвращении жидкости в кровотоки.

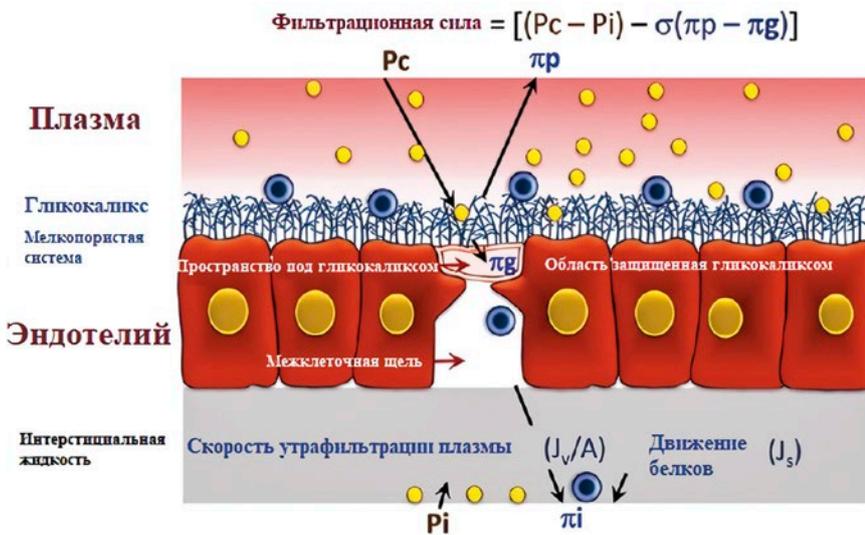


Рисунок 4. Разница онкотического давления создается между адсорбированным альбумином в растворимом части эндотелиального слоя гликокаликса, небольшой зоне, свободной от белка («пространство под гликокаликсом»).

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)],$$

где J_v – движение жидкости между компартаментами, а $[P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_i]$ – результирующая движущая сила, P_c – капиллярное гидростатическое давление, P_i – интерстициальное гидростатическое давление, π_c – капиллярное онкотическое давление, π_i – межклеточное онкотическое давление, K_f – коэффициент фильтрации (константа пропорциональности), σ – коэффициент отражения.

В нормальных физиологических условиях эти силы уравновешены (рис. 3).

В последние годы было установлено, что из-за присутствия эндотелиального слоя гликокаликса влияние π_i на трансвакулярный обмен жидкости значительно меньше, чем описывалось ранее стандартным уравнением Старлинга [98]. Поэтому пересмотренный принцип Старлинга учитывает присутствие эндотелиального слоя гликокаликса, который имеет сложное строение, включает адсорбированные молекулы альбумина и оказывают более значительное осмотическое давление, чем интерстиций, как считалось ранее [99] (рис. 4). Альбумин транспортируется через клеточную мембрану в процессе эндоцитоза, тогда как циркулирующий в крови альбумин адсорбируется через боковые цепи глюкозамингликана и вносит свой вклад в растворимый слой эндотелиального слоя гликокаликса. Зона, расположенная «глубже» растворимой части эндотелиального слоя гликокаликса, является бесклеточной, также известной

как «зона исключения эритроцитов». Доказано, что содержащийся в растворимой части эндотелиального слоя гликокаликса альбумин обеспечивает около 60% коллоидно-осмотического давления (КОД) от общего внутрисудистого КОД [98]. Следовательно, осмотический градиент создается между эндотелиальным слоем гликокаликса и зоной под гликокаликсом (свободная от белков зона в межклеточном промежутке между клетками ниже гликокаликса). Пересмотренное уравнение Старлинга включает π_g (онкотическое давление гликокаликса) вместо π_i и представлено как $J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_g)]$ (рис. 4).

Из этого следует, что разница онкотического давления возникает не между внутрисудистым и интерстициальными тканевыми пространствами, а только в небольшой зоне, свободной от белков, под поверхностным слоем гликокаликса («пространство под гликокаликсом»). Капиллярное гидростатическое давление и давление субгликокаликса помогают перемещать жидкость в межклеточное пространство. Эта фильтрующаяся жидкость образует ультрафильтрат. В интерстиции гидростатическое и осмотическое давления очень низкие, поэтому незначительное количество жидкости возвращается в капилляры на венозном конце, вызывая венозную реабсорбцию.

Современные исследования показали, что именно лимфатическая система и лимфатическая циркуляция является принципиальным противоотечным механизмом за счет

эффективного удаления избыточной внесосудистой жидкости из межклеточного пространства и возвращения ее в кровотоки (рис. 4) [17, 97–99].

Таким образом, согласно современным представлениям и пересмотренной концепции Старлинга:

- внутрисосудистый объем включает объем циркулирующих эритроцитов, плазмы и гликокаликса, а не только плазму и клеточные элементы;
- ультрафильтрат образуется за счет фильтрации через гликокаликс, а роль реабсорбции на венозном конце капилляра не столь велика;
- лимфоциркуляция является основным путем возврата жидкости в сосудистое русло, обеспечивающим контроль гидратации межклеточного пространства;
- когда капиллярное давление (или перепад трансэндотелиального давления) низкое, как при гиповолемии, сепсисе, шоке, любой гипотонии, альбумин или заменители плазмы не имеют преимуществ перед кристаллоидами, поскольку все они остаются во внутрисосудистом пространстве.

Однако гликокаликс является «хрупкой» структурой и всегда повреждается не только при гипоксии, системном воспалении, шоке, сепсисе, хирургической травме, но и вследствие как «объемной», так и «быстрой» инфузии (особенно натрий- и хлорсодержащих растворов). В этих условиях всегда развивается транкапиллярная утечка, что ведет к перемещению жидкости и альбумина из сосудистого в межклеточное пространство с развитием отеков и органной дисфункции в последующем [17].

Таким образом, синдром глобальной повышенной капиллярной проницаемости рассматривается как «третий удар шока», что особенно актуально в условиях любой инфузионной терапии [41]. Поэтому у таких пациентов, кроме комплексного мониторинга и рестриктивной стратегии введения жидкости, целесообразно применение высокоонкотического альбумина (20–25 % и более концентрированного) как эффективной инфузионной среды, особенно при гипоальбуминемии [9, 18, 19]. В этой ситуации никогда не следует использовать глюкозу и любые гипотонические растворы, ограничить применение 0,9%-ного физиологического раствора [20, 21].

У пациентов в критическом состоянии не следует использовать большие объемы физиологического раствора, так как это приведет к развитию гипернатриемического гиперхлоремического метаболического ацидоза, росту рисков развития ОПН, частоты применения ЗПТ, увеличению летальности. Использование «сбалансированных» растворов благодаря наличию «резервных буферов», меньшей концентрации натрия и хлора позволяет несколько сократить частоту развития этих осложнений [22–24]. Тем не менее, несмотря на недостатки организации и дефекты дизайна, исследование SALT не выявило значительной разницы между физиологическим раствором и сбалансированным раствором (Plasma-Lyte) [21, 25, 26]. В несколько лучше организованном кластерно-рандомизированном перекрестном исследовании SMART (сравнение клинической эффективности 0,9%-ного хлорида натрия и сбалансированных

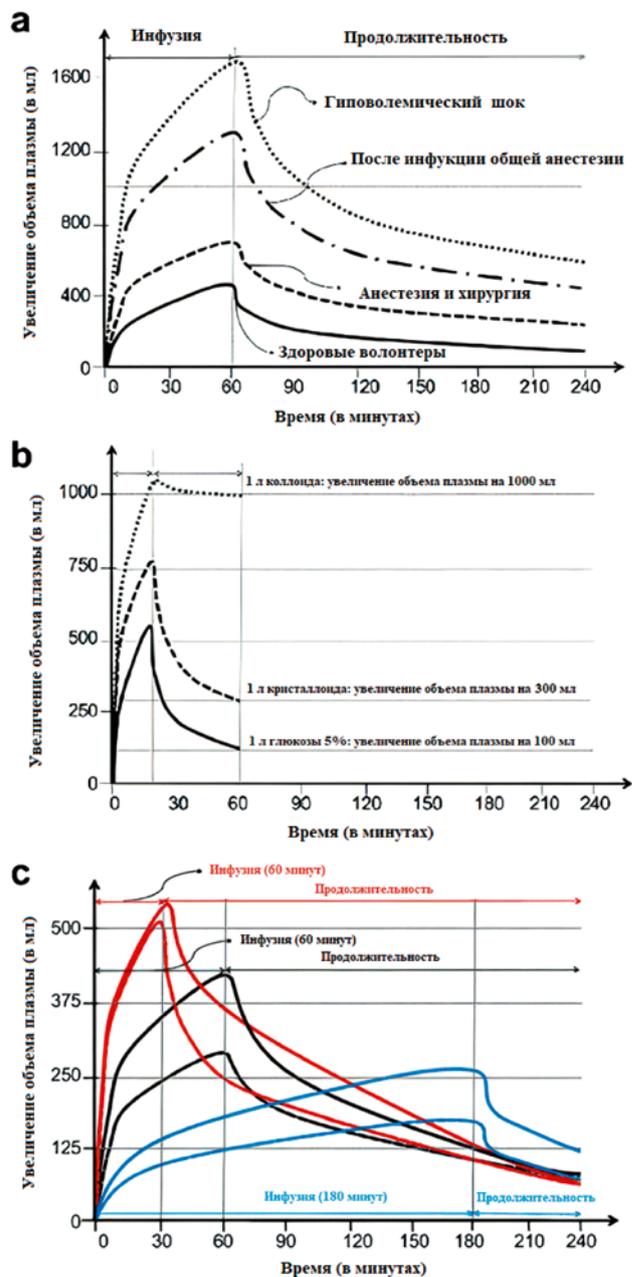


Рисунок 5. Фармакокинетика и фармакодинамика жидкостей по Р. Хан [29, 43].

А. Объемно-кинетическое моделирование. Увеличение объема плазмы (в мл) после внутривенной инфузии 2 л раствора Рингера в течение 60 мин у взрослого пациента (средний вес 80 кг), у добровольца в сознании (сплошная линия), во время анестезии и операции (пунктирная линия), сразу после индукции анестезии из-за вазоплегии и гипотонии со снижением артериального давления до 85 % от исходного уровня (смешанная линия), после кровотечения и геморрагического шока со средним артериальным давлением ниже 50 мм рт. ст. (пунктирная линия). Б. Объемно-кинетическое моделирование. Увеличение объема плазмы (в мл) составляет 100, 300 и 1000 мл соответственно через 60 минут после внутривенной инфузии 1 л 5% глюкозы в течение 20 минут у взрослого пациента (сплошная линия) по сравнению с 1 л кристаллоида (пунктирная линия) (пояснения см. в тексте). С. Объемно-кинетическое моделирование. Увеличение объема плазмы (в мл) после внутривенной инфузии 500 мл гидроксэтилаткрахмала 130/0,4 (Volulyte, сплошная линия) по сравнению с 1 л Рингера (пунктирная линия), введенному взрослому пациенту (средний вес 80 кг), за 30 минут (красный), за 60 минут (черный), за 180 минут (синий). При быстром введении и во время инфузии кинетика кристаллоидов и коллоидов аналогична, особенно в случае шока, после индукции анестезии и во время операции.

кристаллоидов (раствор Рингера-лактат или Plasma-Lyte A у 15802 взрослых пациентов) было показано преимущество последних (более низкий уровень комбинированной летальности, менее частое развитие ОПП, снижению потребности в ЗПТ) [25, 27]. В сопутствующем исследовании, выполненном в той же клинике, применение сбалансированных кристаллоидов у взрослых пациентов (не в критическом состоянии) привело к меньшей частоте развития стойкой ОПП, применения ЗПТ и более низкому уровню комбинированной летальности по сравнению с 0,9%-ным раствором хлорид натрия [28].

При назначении инфузионной терапии следует помнить об особенностях распределения и выведения кристаллоидов и коллоидов у пациентов при разных физиологических, патологических состояниях и при транскапиллярной утечке (рис. 5).

Принципиально, что непосредственно во время введения кристаллоидных или коллоидных растворов они будут оказывать аналогичный эффект на увеличение объема плазмы. И только в последующем их распределение и (или) выведение будут изменяться и различаться в условиях шока, гипотензии, повышенной капиллярной проницаемости, медикаментозной седации или общей анестезии и т. д. [29, 30]. Именно этим объясняется, почему кристаллоиды достаточно эффективно увеличивают объем плазмы, нежели считалось ранее. Их эффективность (т. е. отношение увеличения объема плазмы к введенному объему препарата) в среднем составляет 50–80% до тех пор, пока их инфузия продолжается, и даже увеличивается до 100% при артериальной гипотензии. Реверсия эффекта увеличения объема плазмы происходит очень медленно во время операции и составляет лишь 10% от скорости снижения в группе добровольцев в сознании [30].

Плановая инфузионно-корректирующая терапия

В данном случае инфузионная терапия используется для покрытия ежедневных потребностей пациента в воде, глюкозе и электролитах. Основные ежедневные потребности: вода в количестве 25–30 мл/кг массы тела, 1 ммоль/кг калия, 1,0–1,5 ммоль/кг натрия и 1,4–1,6 г/кг глюкозы (для предотвращения «голодного кетоза») [31].

Продолжаются дискуссии, следует ли использовать изотонические или гипотонические растворы для восполнения потерь. Исследования у детей показали, что применение гипотонических растворов увеличивает риск развития гипонатриемии и неврологических осложнений [32, 33]. Подобных исследований у взрослых немного, и они показывают, что введение изотонических растворов ведет к более избыточному балансу жидкости по сравнению с гипотоническими растворами [34]. Это было подтверждено в пилотном исследовании на здоровых добровольцах, показавшем, что изотонические растворы вызывают меньший диурез (меньшие эффекты альдостерона), что ведет к «непреднамеренной» гиперволемии, в отличие от гипотонических растворов. Несмотря на более низкое содержание натрия и калия, гипотонические растворы не были связаны с развитием гипонатриемии или гипокалиемии [24].

Замещающие растворы

Замещающие растворы используются для коррекции дефицита жидкости, который не может быть восполнен только энтеральным путем. У пациентов в ОР развитие такого дефицита жидкости имеет достаточное количество причин: гипертермия, дренажи, свищи, открытые раны, полиурия (церебральный и нефрогенный сольтеряющий синдром, осмотический диурез или несахарный диабет), секвестрация жидкости в «третье» пространство и т. д. [4]

Несмотря на актуальность проблемы, имеется ограниченное количество научных данных о наиболее эффективных замещающих инфузионных препаратах. Некоторые руководящие рекомендации подбирают такой объем и электролитный состав инфузионных сред для замещения, который наиболее соответствует составу жидкости, которая теряется [35, 36]. Обзор состава различных жидкостей организма можно найти в рекомендациях NICE [35]. Замещающие инфузионные препараты обычно представляют собой изотонические сбалансированные растворы. Так, например, у пациентов с дефицитом жидкости из-за больших потерь желудочного сока, богатого хлоридами, в качестве замещающей инфузионной среды наиболее оптимально использовать растворы с высоким содержанием хлоридов, такие как физиологический раствор (0,9% NaCl).

Жидкость в составе парентерального питания

Нутритивная поддержка является незаменимым методом лечения при самых разных заболеваниях, а у пациентов в ОР – важным компонентом интенсивной терапии. Следует помнить, что нутритивное обеспечение представляет еще один источник энтерально и парентерально поступающей в организм жидкости и это также может способствовать развитию гипергидратации, что часто упускается клиницистами из виду. Согласно современным представлениям, нутритивную терапию следует рассматривать по аналогии с инфузионной или антибактериальной терапией:

- лекарство (тип питания, способ введения);
- доза (калорийная и белковая нагрузка);
- продолжительность (когда начинать, как долго продолжать);
- деэскалация (прекращение энтерального питания и (или) парентерального питания при переходе на пероральный прием обычной пищи) [5, 37].

Каждый из этих аспектов представляется чрезвычайно важным при лечении пациентов в критическом состоянии, и в рамках настоящего обзора следует подчеркнуть актуальность ежедневного контроля объема энтерально и парентерально вводимых нутриентов при оценке не только нутритивного статуса, но и кумулятивного жидкостного баланса.

Комбинации инфузионных сред

При лечении пациентов в отделениях реанимации, особенно в критическом состоянии, как правило, используются комбинации и сочетания разных типов инфузионных сред: кристаллоиды (послеоперационная гиповолемия), компоненты крови и кристаллоиды (при травме и кровопотере),

кристаллоиды и альбумин (сепсис) и многие другие. Инфузионная терапия для восполнения ежедневных потерь часто представляет собой комбинацию энтерального и парентерального питания, глюкозосодержащих растворов, физиологического раствора, сбалансированных кристаллоидов в качестве растворителя для лекарств и т. д.

Начало и инфузионной терапии и кумулятивный баланс жидкости

Хорошо известно, что у пациентов с тяжелой гиповолемией и шоком важное значение имеет время начала инфузионной терапии, а ее задержка ассоциируется с негативным прогнозом. Продолжительность, степень выраженности гипоперфузии, нарушения микрогемодинамики, ишемически-реперфузионные органые повреждения увеличивают риски развития ПОН и приводят к увеличению летальности. В этом аспекте принципиальным является хорошо организованное исследование Мерфи и соавт., которые у пациентов с тяжелым сепсисом сравнивали эффекты раннего адекватного, раннего консервативного и позднего либерального и консервативного введения инфузионных сред. Раннее адекватное введение жидкости – инфузионная терапия в объеме более 50 мл/кг в первые 12–24 часа пребывания в ОР. Раннее консервативное введение жидкости – введение жидкости менее 25 мл/кг в первые 12–24 часа пребывания в ОР. Поздняя консервативная инфузионная терапия – два последовательных дня с отрицательным жидкостным балансом в течение первой недели пребывания в ОР. Поздняя либеральная инфузионная терапия – отсутствие двух последовательных дней с отрицательным жидкостным балансом в течение первой недели пребывания в ОР. В этом исследовании было показано, что комбинация раннего адекватного и позднего консервативного формата введения жидкости ассоциируется с лучшим исходом [38]. Объединенные данные других исследований подтверждают, что поздняя консервативная инфузионная терапия может быть эффективнее ранней адекватной [39–41].

Фазы инфузионной терапии

Важно подчеркнуть, что при инфузионной терапии пациентов в критическом состоянии, особенно при интенсивной инфузионной терапии («жидкостной реанимации») септического шока, принципиальными являются не только не только характеристики инфузионных сред, но и стратегия их применения, которая коренным образом отличается на разных стадиях лечения шока. На основании описанных выше данных о физиологических и патофизиологических механизмах поддержания жидкостного гомеостаза организма, фазами и негативными эффектами инфузионной терапии была предложена модель инфузионной терапии септического шока с четырьмя «ударами», где выделяют четыре различных динамических формата проведения инфузионной терапии:

- реанимация (Resuscitation);
- оптимизация (Optimization);
- стабилизация (Stabilization);
- дереанимация (Evacuation, de-resuscitation) – аббревиатура Rose [40] (рис. 6).

Активная инфузионная терапия

После первичной агрессии, которая может быть вызвана сепсисом, ожогами, панкреатитом, травмой и т. д., в течение минут (часов) у пациента часто развивается так называемая фаза оттока, которая является жизнеугрожающим состоянием – стадией тяжелого циркуляторного шока и характеризуется выраженной вазодилатацией, ведущей к значимому снижению артериального давления и нарушению микроциркуляции. Как правило, это сопровождается гипердинамическим типом кровообращения, реже с первичным снижением сердечного выброса (например, септический шок с тяжелой гиповолемией или септический шок с сепсис-индуцированной кардиомиопатией, декомпенсация миокарда после гипердинамической фазы).

Формат введения жидкости на этой стадии шока и критерии эффективности были и остаются предметом научных дискуссий. В этом аспекте следует остановиться на принципиальной работе Rivers *et al.*, которые показали, что у пациентов с сепсисом и септическим шоком реализация так называемого протокола ранней целенаправленной инфузионной терапии (EGDT) ассоциировалась со значительным снижением летальности (до 16%) по сравнению со стандартным лечением. Суть концепции EGDT при септическом шоке основана на данных, что ранняя целенаправленная терапия инфаркта миокарда, острого ишемического инсульта и травмы улучшает результаты лечения, а пациенты с манифестацией сепсиса имеют значимый дефицит доставки кислорода, о чем свидетельствуют высокие уровни лактата. Обоснование EGDT заключается в том, что ранняя оптимизация доставки O_2 с использованием активной инфузионной терапии, добутамина и трансфузии эритроцитов и мониторингом $S_{cv}O_2$ был может улучшить результаты лечения сепсиса. С момента выхода этой публикации аналогичные положительные результаты были зарегистрированы в более чем 70 наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более 70 тысяч пациентов [49, 50]. В результате EGDT была включена в реанимационный пакет, применяемый в первые 6 часов лечения сепсиса, принятый в рамках Surviving Sepsis Campaign. Таким образом, он получил международное распространение как стандарт раннего лечения сепсиса. Однако реализация протоколов EGDT неизменно сопровождается введением большего количества жидкости, большему использованию вазоактивных препаратов и компонентов крови и ведет к перегрузке жидкостью, отрицательным эффектам и осложнениям от применения симпатомиметиков, переливания крови и неблагоприятным последствиям избыточной доставки кислорода. В последующих трех крупных исследованиях (ProCESS, ARISE и ProMISE) не было показано улучшения результатов лечения при реализации концепции EGDT, что ставило под сомнение необходимость в данной терапии и указывало на потенциальный вред [51–55]. Недавнее исследование с использованием комбинированного байесовского и частотного методологического анализа при оценке 12 рандомизированных и 31 обсервационного

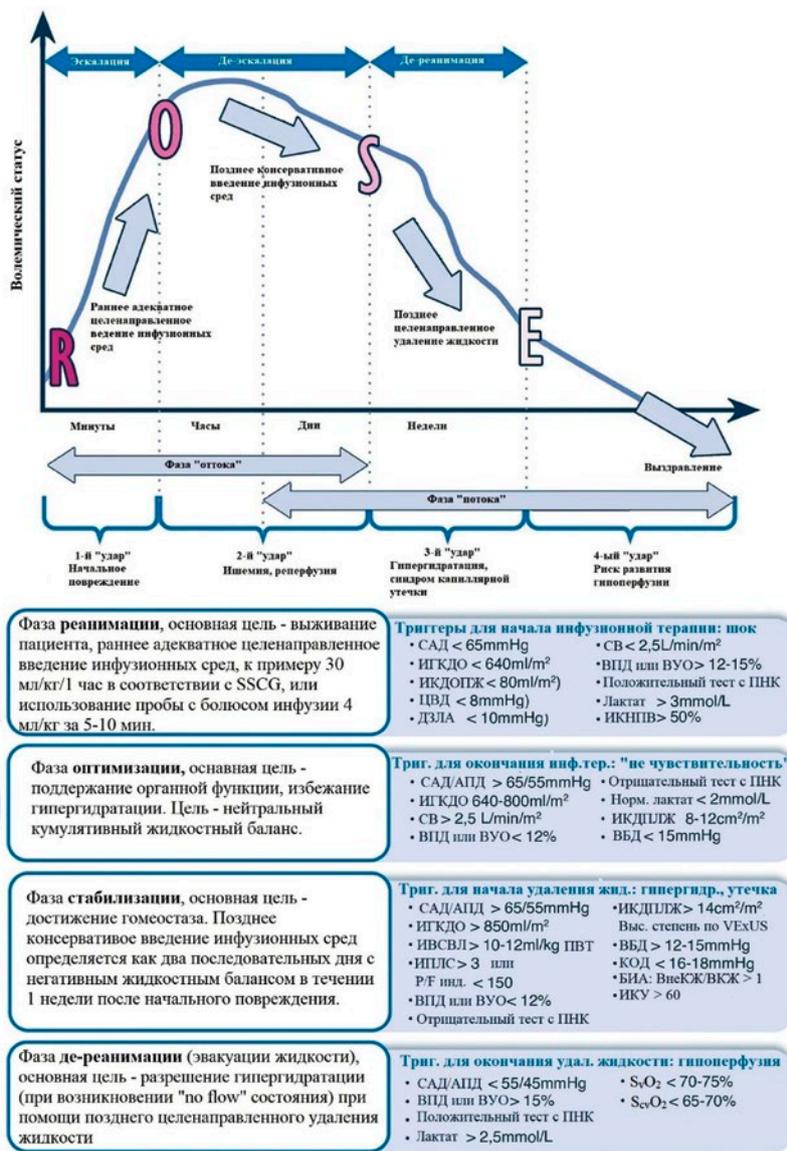


Рисунок 6. Различные фазы инфузионной терапии во время шока. По Malbrain et al. [1]. Представлены четыре фазы интенсивной терапии при лечении септического шока: фаза реанимации (R), фаза оптимизации (O), фаза стабилизации (S) и дереанимации, эвакуации излишков жидкости (E). При поступлении в ОИТ у пациентов часто наблюдается гиповолемия, за которой следует нормоволемия (применяется ранняя адекватная целенаправленная инфузионная терапия). В дальнейшем возможна перегрузка жидкостью, за которой снова следует фаза возврата к нормоволемии с дезэскалацией за счет достижения нулевого жидкостного баланса за счет использования поздней консервативной инфузионной терапии. При отсутствии у пациента возможности самостоятельно вывести излишки жидкости (развитие состояния no flow) проводится позднее целенаправленное удаление жидкости (дереанимация). При гиповолемии O₂ не может попасть в ткани из-за проблем с конвекцией, в случае гиперволемии O₂ не может попасть в ткани из-за проблем с диффузией, вызванных интерстициальным отеком, отеком легких, отеком кишечника (синдром абдоминальной гипертензии).

Объемные индикаторы преднагрузки, такие как ИГКДО, ИКДПЖ или R ИКДОПЖ, предпочтительнее барометрических, таких как ЦВД или ДЗЛА. Вазопресоры могут быть назначены, или увеличена их дозировка для поддержания САД/АПД выше 55/45 мм рт. ст. в фазе дереанимации.

Примечание: АКС – абдоминальный компартмент синдром; АПП (САД-ВБД) – абдоминальное перфузионное давление; БИА – биоимпедансный анализ; СИ – сердечный индекс; ИКУ – индекс капиллярной утечки (ЦРБ сыворотки / альбумин сыворотки); СВ – сердечный выброс; КОД – коллоидно-онкотическое давление; ЦПА – церебральное перфузионное давление; ЦВД – центральное венозное давление; ВнеКЖ/ВКЖ – внеклеточная / внутриклеточная жидкость; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды в легких; ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема; ГФВ – глобальная фракция выброса; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ВБД – внутрибрюшное давление; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ВЧД – внутричерепное давление; ИКНПВ – индекс коллабироваия нижней полой вены; ИКДПЖ индекс конечно-диастолической площади левого желудочка; САД – среднее артериальное давление; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; P/F – отношение P_aO₂/F_iO₂; ПНК – подъем нижних конечностей; ВПА – вариация пульсового давления; ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов; ИКДОПЖ – индекс конечно-диастолического объема правого желудочка; S_cO₂ – сатурация центральной венозной крови; S_vO₂ – сатурация смешанной венозной крови; УО – ударный объем; ВУО – вариабельности ударного объема; VEXUS – венозный застой, по данным УЗИ.

исследований показало, что алгоритм EGDT далеко не универсален и потенциально вреден для пациентов с большей степенью тяжести заболевания [56]. Три из этих исследований продемонстрировали худшие результаты лечения при введении боллусов жидкости в процессе интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком [57–59]. Тем не менее анализ стратегии EGDT показал, что эффективность начальной инфузионной терапии сепсиса обусловлена скоростью инфузии и временем достижения гемодинамических целей, хотя и эти аспекты подвергаются сомнению [60].

Эти данные легли в основу смены парадигмы инфузионной реанимации шока, которая заключается не в быстром введении заранее определенного количества жидкости, а в персонализированном для каждого пациента выборе объема и скорости первичной инфузии на основе оценки потребности и переносимости жидкости [16, 55, 61–64]. На этом этапе, индивидуальном для каждого пациента, прежде всего следует определить время начала проведения инфузионной терапии.

На самой начальной стадии септического шока введение жидкости значительно увеличивает сердечный выброс почти во всех случаях. Тем не менее после первых боллусов инфузии высока вероятность отсутствия дальнейшей реакции на инфузионную терапию. Следовательно, на этом этапе введение инфузии должно быть регламентировано результатами проб и тестов, прогнозирующих вероятность увеличения сердечного выброса в ответ на дальнейшую инфузию. При этом следует отметить, что положительная реакция на инфузионную нагрузку может быть определена только после введения боллуса жидкости и при наличии устройства гемодинамического мониторинга для оценки или расчета сердечного выброса. Поэтому необходимо использовать специальные тесты для увеличения априорной вероятности увеличения сердечного выброса в ответ на инфузионную терапию, поскольку введение инфузии следует проводить только у пациентов-респондентов.

Оптимизация инфузионной терапии

Второй «удар» шока возникает на этом этапе инфузионной терапии сепсиса, который развивается в течение нескольких часов в результате ишемически-реперфузионного повреждения. При этом степень формирующейся гипергидратации отражает тяжесть состояния пациента и может рассматриваться как его «биомаркер» [70]. Действительно, чем тяжелее состояние пациента, тем больше потребность в инфузии и более вероятно развитие перегрузки жидкостью и ПОН [71, 72].

На этом этапе принципиально определить момент времени, когда необходимо прекращать активную инфузионную терапию, чтобы избежать гипергидратацию. В этой ситуации показатели чувствительности к инфузии также имеют первостепенное значение, поскольку проведение инфузионной терапии следует прекратить, когда они становятся отрицательными [73]. Однако существует неопределенность, всегда ли необходимо достигать состояния «нечувствительности» к инфузии, так как имеются обоснованные опасения, что такая тактика способствует «чрезмерной инфузионной реанимации» и развитию гипергидратации. При этом необходимо учитывать клинический контекст: очевидно, что при септическом шоке в следствии перитонита требуется больший объем инфузии, чем при пневмонии, как причины шока.

Важно подчеркнуть, что решение о прекращении (минимизации) инфузионной терапии должно основываться на таких показателях, которые определяют риск развития гипергидратации. Потому что появление пастозности и (или) отеков конечностей, почечной дисфункции, отека легких и т. д. является тяжелыми проявлениями уже развившейся выраженной гипергидратации. Для оценки риска развития отека легких можно использовать такой показатель, как давление заклинивания легочной артерии, измеренное с помощью катетера Свана – Ганца. Но при этом не учитывается степень проницаемости эндотелия легочных сосудов и состояния легочной лимфоциркуляции, которые являются ключевыми факторами патогенеза отека легких [48]. Внесосудистая вода в легких, измеренная с помощью транспульмональной термодилуции, индекс проницаемости легочных сосудов могут более полно отражать степень риска развития гипергидратации при дальнейшем проведении инфузионной терапии [40, 48, 74]. Внутривенная гипертензия также является потенциальным следствием применения слишком большого объема инфузии [40], что следует учитывать и контролировать у этих пациентов [40, 75].

Стабилизация и ограничение инфузионной терапии

При успешном лечении шока за фазой оптимизации в течение последующих нескольких часов или дней следует фаза стабилизации. Эта стадия отличается от двух предыдущих уже купированным шоком и минимальными рисками повторного развития нарушений макро- и микроциркуляции. В этом периоде пациент находится в относительно стабильном, устойчивом состоянии и основное внимание уделяется органной поддержке и профилактике развития потенциальных осложнений [1, 76]. Инфузионная

терапия на этой стадии необходима только для поддержания нормоволемии, восполнения ежедневных естественных и патологических потерь жидкости (с учетом объема и качественного состава потерь) [1, 76]. Несмотря на стабильное состояние пациентов на этом этапе, клиницистам следует помнить, что положительный ежесуточный и кумулятивный баланс жидкости значимо ассоциируется с ухудшением результатов лечения и более высоким уровнем летальности пациентов любого профиля [11, 77]. Именно поэтому необходимо четко учитывать все составляющие водного баланса, особенно «скрытые» поступления и потери жидкости (энтеральное и парентеральное питание, болюсное введение лекарственных препаратов, секвестрация жидкости во внесосудистых пространствах, забор крови пациента для анализов и т. д.) [11, 77, 78].

Инфузионная дереанимация и удаление избытка жидкости

После второго «удара» пациент может либо выздороветь и перейти в фазу «потока» с самопроизвольной эвакуацией излишков жидкости, которые были введены ранее, либо, как чаще происходит с большинством пациентов, остаться в состоянии «отсутствия потока» (no flow), за которым следует третий «удар шока», который обычно усугубляется развитием синдрома повышенной глобальной капиллярной проницаемости с продолжающимся накоплением внесосудистой жидкости из-за трансапикалярной утечки [17, 79]. В любом случае пациент переходит в фазу дереанимации. Этот термин был впервые предложен в 2012 году и окончательно введен в обращение в 2014 [1, 41]. Это касается как консервативной стратегии инфузионной терапии, так и целенаправленного удаления жидкости.

Стратегия инфузионной терапии на этой стадии лечения шока после стабилизации пациента заключается в минимизации или прекращении инфузионной терапии и активном удалении жидкости как с помощью диуретиков, так посредством заместительной почечной терапии с ультрафильтрацией для поддержания отрицательного баланса жидкости [40]. Было доказано, что два последовательных дня с отрицательным балансом жидкости в течение первой недели пребывания пациента в ОР являются сильным и независимым предиктором выживаемости [1].

На этом этапе лечения шока – дереанимации – клиницисту необходимо решить три принципиальные задачи:

- 1) определить время, когда необходимо начинать удаление излишков жидкости из организма пациента;
- 2) определить примерный объем излишней внесосудистой жидкости у пациента;
- 3) определить время, когда нужно прекращать удаление излишков жидкости из организма пациента.

Принципиальной клинической целью этого этапа инфузионного лечения шока является поиск и поддержание баланса между необходимостью удаления излишков жидкости – сокращения ее накоплений во внесосудистых секторах организма (преимущества отрицательного водного баланса с поддержанием нормоволемии в дальнейшем) и риском развития локальной и системной гипоперфузии

из-за чрезмерного удаления жидкости. Для ответов на эти вопросы также необходима объективная оценка «ответа» пациента на инфузионную терапию. При отсутствии «положительных ответов» на инфузионную терапию разумно предположить, что удаление излишков жидкости не вызовет снижения сердечного выброса [80]. Напротив, наличие каких-либо признаков «положительного ответа» на инфузионную терапию указывает на достигнутый предел удаления излишков жидкости.

Очевидно, что на этой стадии существует риск слишком агрессивного удаления жидкости и развития внутрисосудистой гиповолемии даже на фоне сохраняющейся тканевой гипергидратации, что может вызвать «четвертый удар шока», приводящий к нарушению микроциркуляции, тканевой гипоперфузии и нестабильной гемодинамике (рис. 6). Следует отметить, что на этой стадии лечения шока при сохраняющемся избытке тканевой жидкости даже на фоне незначительной гиповолемии могут возникнуть тяжелые расстройства микроциркуляции со всеми вытекающими последствиями. На этой стадии лечения шока концентрированные растворы альбумина (20–25 % и более), по-видимому, являются препаратами выбора ввиду их положительных эффектов в отношении поддержания коллоидно-осмотического давления плазмы, состояния гликокаликса, почек, и поддержания внутрисосудистого объема на фоне отрицательного жидкостного баланса, особенно при гипоальбуминемии [81].

Преимущества такого четырехэтапного подхода к инфузионной терапии шока доказали ряд эпидемиологических исследований с контролем кумулятивного водного баланса [14, 15, 70, 76, 82]. Положительные эффекты этих принципов были показаны и в других исследованиях [83–86].

Во второй части обзора будут представлены современные принципы мониторинга инфузионной терапии пациентов в критическом состоянии.

Список литературы / References

- Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: A systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014.
- Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininge A, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AG, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, et al. Hydroxyethylstarch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012.
- Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2014.
- Malbrain ML, Van Regenmortel N, Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012.
- Anname D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, Preiser JC, Outin H, Troche G, Charpenier C, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013.
- Duchesne JC, Kaplan LJ, Balogh ZJ, Malbrain ML. Role of permissive hypotension, hypertonic resuscitation and the global increased permeability syndrome in patients with severe hemorrhage: adjuncts to damage control resuscitation to prevent intra-abdominal hypertension. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006.

- Sakr Y, Rubatto Birri PN, Koffis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent JL. Intensive Care Over Nations I. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: Results from a large international audit. *Crit Care Med.* 2017.
- Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013.
- Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest.* 2007.
- O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Crit Care Clin.* 2015.
- Benes J, Kirov M, Kuzkov V, Lainscak M, Molnar Z, Voga G, Monnet X. Fluid therapy: Double-edged sword during critical care? *Biomed Res Int.* 2015.
- Vandervelden S, Malbrain ML. Initial resuscitation from severe sepsis: One size does not fit all. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: *Intensive Care Med.* 2017.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014.
- Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, Imani F, Meysamie AP, Khashayar P, Najafi A. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail.* 2008.
- Langer T, Santini A, Scotti E, Van Regenmortel N, Malbrain ML, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012.
- Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012.
- Van Regenmortel N, De Weerd T, Van Craenenbroeck AH, Roelant E, Verbrugge W, Dams K, Malbrain M, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: A crossover study in fasting adult volunteers. *Br J Anaesth.* 2017.
- Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, Wang L, Byrne DW, Shaw AD, Bernard GR, et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017.
- Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, Anderson BA, Scherer LA. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: A randomized trial. *Ann Surg.* 2014.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018.
- Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, Slovis CM, Lindsell CJ, Ehrenfeld JM, Siew ED, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med.* 2018.
- Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology.* 2010.
- Hahn RG. Why crystalloids will do the job in the operating room. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014.
- Herrod PJ, Awad S, Redfern A, Morgan L, Lobo DN. Hypo- and hypernatraemia in surgical patients: Is there room for improvement? *World J Surg.* 2010.
- McNab S, Duke T, South M, Babi FE, Lee KJ, Arupp SJ, Young S, Turner H, Davidson A. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): A randomised controlled double-blind trial. *Lancet.* 2015.
- Moritz ML, Ayus JC. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2015.
- Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond).* 2001.
- Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M, National Institute for Health Care Excellence Guideline Development G. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2013.
- Soni N. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP): Cassandra's view. *Anaesthesia.* 2009.
- De Waele E, Honore PM, Malbrain M. Does the use of indirect calorimetry change outcome in the ICU? Yes it does. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018.
- Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009.
- Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettifa V, Aaen A, Lodahi D, Berthelsen RE, Christensen H, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: The CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* 2016.
- Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain MLNG. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak and fluid balance. *Annals Intensive Care.* 2012.
- Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Martin G, Huber W, Malbrain ML. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: A pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care.* 2012.
- Elbers PW, Girbes A, Malbrain ML, Bosman R. Right dose, right now: Using big data to optimize antibiotic dosing in the critically ill. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: An educational review. *Eur J Anaesthesiol.* 2016.

44. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann Intensive Care*. 2017.
45. Guerin L, Teboul JL, Persichini R, Dres M, Richard C, Monnet X. Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans. *Crit Care*. 2015.
46. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, Mullens W. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
47. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA*. 2016.
48. Jozwiak M, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: Recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care*. 2015.
49. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345 (19): 1368–77.
50. Osborn TM. Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISE): What is optimal resuscitation? *Crit Care Clin*. 2017.
51. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014.
52. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014.
53. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Tan JC, Harvey SE, Bell D et al. Protocolised Management in Sepsis (ProMISE): A multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess*. 2015.
54. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intensive Care*. 2014.
55. Marik PE, Malbrain M. The SEP-1 quality mandate may be harmful: How to drown a patient with 30 mL per kg fluid! *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017.
56. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J. Early goal-directed therapy for sepsis: A novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med*. 2017.
57. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupo-Olupo P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2018.
58. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Mabula C, Bwalya M, Bernard GR. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017.
59. Andrews B, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Bernard GR. Simplified severe sepsis protocol: A randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med*. 2014.
60. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017.
61. Perel A, Saugel B, Teboul JL, Malbrain ML, Belda FJ, Fernandez-Mondejar E, Kirov M, Wendon J, Lussmann R, Maggiorini M: The effects of advanced monitoring on hemodynamic management in critically ill patients: A pre and post questionnaire study. *J Clin Monit Comput*. 2016.
62. Saugel B, Trepte CJ, Heckel K, Wagner JY, Reuter DA. Hemodynamic management of septic shock: Is it time for 'individualized goal-directed hemodynamic therapy' and for specifically targeting the microcirculation? *Shock*. 2015.
63. Saugel B, Malbrain ML, Perel A. Hemodynamic monitoring in the era of evidence-based medicine. *Crit Care*. 2016.
64. Muckart DJJ, Malbrain M. The future of evidence-based medicine: Is the frog still boiling? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017.
65. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg*. 1979.
66. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: Five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015.
67. Jozwiak M, Depret F, Teboul JL, Alphonsine JE, Lai C, Richard C, Monnet X. Predicting fluid responsiveness in critically ill patients by using combined end-expiratory and end-inspiratory occlusions with echocardiography. *Crit Care Med*. 2017.
68. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettita V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015.
69. Hofkens PJ, Verrijcken A, Merveille K, Neiryck S, Van Regenmortel N, De Laet I, Schoonheydt K, Dits H, Bein B, Huber W, et al. Common pitfalls and tips and tricks to get the most out of your transpulmonary thermodilution device: Results of a survey and state-of-the-art review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015.
70. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: Impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2008.
71. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM, Beijing Acute Kidney Injury Trial W. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015.
72. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Norton R, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. *Crit Care Med*. 2012.
73. Teboul JL, Monnet X. Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: Two different problems, only one solution. *Crit Care*. 2009.
74. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care*. 2017.
75. Malbrain ML, Peeters Y, Wise R. The neglected role of abdominal compliance in organ-organ interactions. *Crit Care*. 2016.
76. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, Kellum JA, Mythen MG, Shaw AD, Group AXI. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014.
77. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015.
78. Bashir MU, Tawil A, Mani VR, Farooq U, DeVita A. Hidden obligatory fluid intake in critical care patients. *J Intensive Care Med*. 2017.
79. Malbrain ML, De Laet I. AIDS is coming to your ICU: Be prepared for acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2008.
80. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann Intensive Care*. 2016.
81. Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care*. 2016.
82. McDermid RC, Raghunathan K, Romanovsky A, Shaw AD, Bagshaw SM. Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. *World J Crit Care Med*. 2014.
83. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury – liberal, conservative, or both? *N Engl J Med*. 2006.
84. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*. 2006.
85. Bagshaw SM, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2007.
86. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013.

Статья поступила / Received 27.07.23

Получена после рецензирования / Revised 10.08.23

Принята к публикации / Accepted 17.08.23

Сведения об авторах

Жежук Павел Александрович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации¹. E-mail: pavel_zhezjuk@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6152-1175

Власенко Алексей Викторович, д.м.н, проф., лауреат Премии правительства РФ в области науки и техники, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины¹, зав. отделом реанимации². E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4535-2563

Левиков Дмитрий Ильич, зав. отделением реанимации¹. E-mail: dmitry248@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3614-6971

Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н, проф., почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины². E-mail: ea_evdokimov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8569-8667

Родионов Евгений Петрович, к.м.н, зам. гл. врача по анестезиологии и реанимации¹, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины². E-mail: dr.rodionov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3852-8877

Маковой Виктория Ивановна, к.м.н, доцент кафедры². E-mail: nica-m-med@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7263-0058

Ерофеев Владимир Владимирович, к.м.н, доцент кафедры². E-mail: erofeevvv@rmapo.ru. ORCID: 0000-0002-7320-3322

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Жежук Павел Александрович, E-mail: pavel_zhezjuk@mail.ru

Для цитирования: Жежук П.А., Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Левиков Д.И., Родионов Е.П., Маковой В.И., Ерофеев В.В. Инфузионная терапия пациентов в критическом состоянии (состояние проблемы). Часть 1. Медицинский алфавит. 2023; (25): 32–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-32-43>

About authors

Zhezjuk Pavel A., anesthesiologist-resuscitator in Intensive Care Unit¹. E-mail: pavel_zhezjuk@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6152-1175

Vlasenko Alexey V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine¹, head of Resuscitation Dept². E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4535-2563

Levikov Dmitry I., head of Resuscitation Dept¹. E-mail: dmitry248@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3614-6971

Evdokimov Evgeniy A., DM Sci (habil.), professor, honorary head of Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine². E-mail: ea_evdokimov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8569-8667

Rodionov Evgeniy P., PhD Med, deputy chief physician for Anesthesiology and Resuscitation¹, associate professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine². E-mail: dr.rodionov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3852-8877

Makovey Victoria I., PhD Med, associate professor at Dept². E-mail: nica-m-med@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7263-0058

Erofeev Vladimir V., PhD Med, associate professor at Dept². E-mail: erofeevvv@rmapo.ru. ORCID: 0000-0002-7320-3322

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Zhezjuk Pavel A., E-mail: pavel_zhezjuk@mail.ru

For citation: Zhezjuk P.A., Vlasenko A.V., Evdokimov E.A., Levikov D.I., Rodionov E.P., Makovey V.I., Erofeev V.V. Infusion therapy in critical patients (state of problem). Part 1. Medical alphabet. 2023; (25): 32–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-32-43>