

**Карельский региональный общественный
фонд поддержки
новых интеллектуальных технологий
«ИнтелТек»**

Е.М. Шифман, А.Д. Тиканадзе

**ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО
ПЕРИОДА:
что, кому и сколько?**



Петрозаводск 2001

Содержание

Клиническая физиология и диагностика волеми- ческих нарушений периперационного периода ..	4
<i>Гемодинамика</i>	5
<i>Транспорт кислорода</i>	9
<i>Электролитный баланс и кислотно-основное состояние</i>	9
<i>Глюкоза, метаболизм и мозговые нарушения</i>	10
<i>Факторы свёртывания</i>	11
Инфузионная терапия	13
<i>Количественные аспекты</i>	13
<i>Качественные аспекты</i>	18
Коллоиды или кристаллоиды?	20
<i>Вы думаете, всё уже закончилось?</i>	20
<i>Плазма</i>	25
<i>Противникам коллоидов просьба успокоиться</i>	26
Заключение	33
Предметный указатель	34
Литература	36

Клиническая физиология и диагностика волеми- ческих нарушений периоперационного периода

Инфузионная терапия является серьёзным инструментом анестезиолога-реаниматолога, и может дать оптимальный лечебный эффект только при соблюдении двух неперемных условий. Врач должен четко знать цель применения препарата и иметь представление о его механизме действия.

Рациональная инфузионная терапия – самый важный аспект поддержания функции гемодинамики во время операции. Хотя во время операции, безусловно, необходимо поддерживать кислотно-основное состояние и электролитное равновесие, транспорт кислорода и нормальное состояние свёртывания крови, *нормальный внутрисосудистый объём является краеугольным камнем жизнеобеспечения.*

Периоперационная* инфузионная терапия должна основываться на оценке физиологических потребностей в жидкости, сопутствующих заболеваниям, действию лекарственных препаратов, применяемых для анестезии, методике проведения анестезии и потерях жидкости во время хирургического вмешательства.

Основная цель проводимой инфузионной терапии в критических ситуациях – поддержание адекватного сердечного выброса для обеспечения перфузии тканей при максимально низком гидростатическом давлении в просвете капилляров. Это необходимо для того, чтобы предупредить утечку жидкости в интерстиций.

Основные цели периоперационной инфузионной терапии - поддержание функции почек, предупреждение накопления воды в лёгких, сведение к минимуму нарушений кровотока во внутренних органах и обеспечение нормального функционирования желудочно-кишечного тракта.

* Термином *периоперационный период* мы объединяем *предоперационную подготовку, время оперативного вмешательства и послеоперационный период.*

Рисунок 1. Кривые Франка-Старлинга в различных условиях (внизу – гипокинезия, в середине – норма, сверху – гиперкинезия).



Гемодинамика

Поддержание оптимальных внутрисосудистого объёма (ВСО) и преднагрузки желудочков – это основа нормального функционирования сердца. Принципы, высказанные Э.Г.Старлингом и О.Франком в начале двадцатого столетия, до сих пор формируют наше понимание физиологии кровообращения, патофизиологических механизмов и способов их коррекции (рис. 1).

Состояние сократимости миокарда при различных условиях, таких, как гипокинезия – недостаточность кровообращения при геморрагическом шоке, или гиперкинезия – ранняя фаза септического шока, – это примеры ситуаций, при которых силы Старлинга действуют относительно безупречно.

Тем не менее, существует очень много ситуаций, которые заставляют усомниться в универсальности закона Франка-Старлинга для всех критических состояний [5].

Поддержание преднагрузки (она характеризуется конечно-диастолическим объёмом желудочка – КДО) – основа коррекции нестабильной гемодинамики. На преднагрузку влияет огромное количество факторов. Понимание того, что КДО – это определяющий фактор преднагрузки – ключевой момент в изучении патофизиологии гиповолемии и острой недостаточности

Рисунок.2. Сопоставление изменений ЦВД и ДЗЛК в зависимости от динамики преднагрузки.



кровообращения, так как давление в полости желудочка при критических состояниях не всегда является достоверным показателем преднагрузки.

Отношение КДО к конечно-диастолическому давлению для обоих желудочков в зависимости от степени их растяжения, то есть преднагрузки, всегда склоняется в пользу объёма.

В настоящее время мониторинг зачастую ограничивается только центральным венозным давлением (ЦВД), хотя иногда для оценки преднагрузки применяется и измерение конечно-диастолического давления для правого желудочка или давления заклинивания лёгочных капилляров (ДЗЛК). Пониманию того, насколько это несопоставимые параметры мониторинга, может помочь сопоставление ЦВД, конечно-диастолического давления и преднагрузки (рис.2).

Очень важно понять, почему такой мониторинг является несовершенным. Но не менее важно знать, как правильно интерпретировать его результаты для того, чтобы обеспечить поддержание адекватной функции гемодинамики.

По уровню ЦВД традиционно судят о величине венозного возврата и объёме внутрисосудистой жидкости. Однако при развитии многих критических состояний наблюдается десинхронизация работы левого и правого сердца (бивентрикулярный феномен). Этот феномен невозможно обнаружить при банальном исследовании ЦВД. Тем не менее, эхокардиография или другие инвазивные методы позволяют точно оценить сократительную способность миокарда и определить дальнейшую тактику инфузионной и медикаментозной поддержки. Если всё-таки уже выявлен бивентрикулярный феномен, то его следует расценить как признак, не дающий больших надежд на успех. Потребуется тонкое эквилибирование между инфузионной терапией, инотропными средствами и вазодилататорами для достижения положительного результата.

Когда правожелудочковая недостаточность развивается вслед за недостаточностью миокарда левого желудочка (например, при митральных пороках), то ЦВД будет отражать условия работы левой половины сердца. В большинстве других ситуаций (септический шок, аспирационный синдром, кардиогенный шок и др.), ориентируясь на цифры ЦВД, мы всегда опаздываем как с диагнозом, так и с интенсивной терапией.

Артериальная гипотония как результат уменьшения венозного возврата – удобная схема для объяснения клинической физиологии шока, но во многом эти представления механистичны.

Свои представления по этим вопросам английский физиолог Эрнест Генри Старлинг сформулировал в известном докладе 1918 года. В этом докладе он ссылается на работы Отто Франка (1895 год) и некоторые данные собственных исследований на сердечно-лёгочном препарате. Впервые сформулированный и провозглашённый закон гласил, что *“длина мышечного волокна определяет работу мышцы”*. Но кто может измерить длину мышечного волокна в интактных мышцах, особенно в таком синцитии, как миокард?

Исследования О.Франка были выполнены на изолированной мышце лягушки с помощью только что появившегося в физиологических лабораториях кимографа. Название *“закона сер-*

дца” зависимость Франка-Старлинга получила с лёгкой руки У. Henderson, очень талантливого и изобретательного экспериментатора, всё своё внимание сосредоточившего в то время на прижизненном изучении сердечной деятельности у человека.

Следует заметить, что в законе Франка-Старлинга *игнорируется разница между длиной волокон и объёмом сердечной мышцы*. Было выдвинуто утверждение, что закон должен измерять соотношение между давлением наполнения желудочка и его работой. Из этих отрывочных и, на наш взгляд, несколько тенденциозных теорий была создана концепция, целью которой было заставить кардиофизиологов и клиницистов перейти к новому образу мышления при оценке параметров кровообращения.

Создаётся впечатление, что все как будто только и ждали появление такого “удобного” закона, так как в течение последующих десятилетий начала прошлого века последовал буквально шквал различных клинко-физиологических объяснений всех изменений при патологии кровообращения с позиций “закона сердца”.

Наряду с этим, начали раздаваться голоса авторов, которые не находили реализации закона Франка-Старлинга при исследовании различных критических состояний у человека и животных.

Таким образом, закон Франка-Старлинга отражает состояние сердечного насоса и сосудов ёмкостей как единой целой системы, но не отражает при этом состояние миокарда.

Обычные показатели адекватного внутрисосудистого объёма и перфузии, например ЦВД, могут с успехом применяться при наблюдении за больными без существенной сосудистой патологии и волевических нарушений, которые подвергаются плановым хирургическим вмешательствам. Однако в более сложных случаях, например, у больных с сопутствующей кардиальной патологией, тяжёлыми видами шока необходим тщательный мониторинг – катетеризация лёгочной артерии, а также чрезпищеводная эхокардиография. При критических ситуациях только эти методы мониторинга могут помочь адекватно оценить преднагрузку, постнагрузку и сократимость миокарда.

Транспорт кислорода

Доставка кислорода к тканям определяется величиной сердечного выброса и величиной объёмного содержания кислорода артериальной крови.

Содержание кислорода в артериальной крови зависит от количества гемоглобина, насыщения его кислородом и, в небольшой степени, от количества кислорода, растворённого в плазме. Таким образом, адекватное количество эритроцитов – неперемutable условие поддержания нормального содержания кислорода в артериальной крови, а соответственно, и его доставки. В то же время, практически во всех случаях кровопотери кислородное голодание тканей наступает не из-за гемической гипоксии, а из-за циркуляторной. Таким образом, перед врачом стоит задача в первую очередь увеличить объём циркулирующей крови и нормализовать микроциркуляцию, а затем восстанавливать функции крови (транспортную, иммунную и т.д.). Возможные альтернативы эритроцитов – препараты модифицированного гемоглобина и перфтораны.

Хотя скрининговые обследования доноров существенно снизили риск трансфузионной передачи гепатитов и вируса иммунодефицита человека, остаются еще и многочисленные трансфузионные осложнения и ограничения по сроку годности. В качестве альтернатив гемотрансфузии можно рассматривать увеличение сердечного выброса, повышение утилизации кислорода тканями и поддержание высокого уровня насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. Однако нельзя забывать и о том, что после хирургического вмешательства резко повышается потребление кислорода – так называемое послеоперационное гиперметаболическое состояние.

Электролитный баланс и кислотно-основное состояние

Несмотря на большое значение в ведении больного оценки и коррекции концентраций кальция, магния и фосфатов, основными электролитами периоперационного периода являются натрий, калий и хлориды. На их концентрацию больше всего влияет инфузия кристаллоидных растворов.

Солевые растворы (физиологический раствор хлорида натрия

и Рингер-лактат) оказывают влияние на концентрацию хлорида натрия вне клетки и на кислотно-основное состояние. Во время операции и в послеоперационном периоде резко возрастает концентрация в крови альдостерона, что приводит к увеличению реабсорбции натрия в канальцах почек. Это требует равновесной реабсорбции отрицательного аниона (то есть хлорида) или же секреции иона водорода или калия для поддержания электронейтральности почечных канальцев. При использовании физиологического раствора хлорида натрия резко уменьшается секреция ионов калия и водорода, в результате чего может развиваться гиперхлоремический метаболический ацидоз.

Небольшое время нахождения в просвете сосуда и относительно низкое содержание натрия – аргументы против использования физиологического раствора хлорида натрия для лечения операционной кровопотери. Чаще всего в практике применяются физиологический раствор хлорида натрия и сбалансированные солевые растворы, например, раствор Рингер-лактат. Самые лучшие из солевых растворов содержат калий, но их следует использовать с осторожностью у больных с гиперкалиемией, особенно при почечной недостаточности. Также нужно иметь в виду, что в растворе Рингер-лактат содержится кальций. Поэтому раствор Рингер-лактат не стоит использовать в тех случаях, когда планируется инфузия цитратной крови.

Применение раствора Рингер-лактат более физиологично, так как сохраняется отношение натрий/хлор и не развивается ацидоз. Инфузия раствора Рингер-лактат в большом количестве в послеоперационном периоде может привести к алкалозу, так как в результате метаболизма лактата образуется много бикарбоната. В этой ситуации можно посоветовать добавлять к этим стандартным растворам калий и кальций.

Глюкоза, метаболизм и мозговые нарушения

Включение глюкозы в интраоперационную программу инфузионной терапии обсуждается достаточно давно. Традиционно глюкоза назначалась во время операции для предотвращения гипогликемии, и для того, чтобы ограничить катаболизм белков. Предупреждение гипо- и гипергликемии особенно важно у больных с

сахарным диабетом и болезнями печени. В отсутствие болезней, сильно влияющих на метаболизм углеводов, можно обойтись и без растворов глюкозы.

Гипергликемия, сопровождающаяся гиперосмолярностью, осмотический диурез и ацидоз тканей головного мозга – последствия чрезмерного увлечения растворами глюкозы. Поскольку головной мозг функционирует только на глюкозе, то в условиях гипоксии или дизокии начинается анаэробный метаболизм глюкозы, и развивается ацидоз. Чем дольше продолжительность ацидоза, тем более вероятны гибель или необратимое повреждение нервных клеток. В этих ситуациях растворы глюкозы абсолютно противопоказаны [17]. Единственным показанием для интраоперационного использования растворов глюкозы является профилактика и лечение гипогликемии.

Факторы свёртывания

Дефицит факторов свёртывания может привести к кровотечению, а следовательно, является показанием к назначению препаратов крови, в том числе свежезамороженной плазмы, тромбоцитов или криопреципитата. Причинами дефицита факторов свёртывания могут быть: гемодилюция, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, угнетение кроветворения, гиперспленизм и дефицит синтеза факторов свёртывания. Вдобавок может наблюдаться нарушение функции тромбоцитов как эндогенного (например, при уремии), так и экзогенного (прием салицилатов и нестероидных противовоспалительных препаратов) характера. Вне зависимости от причины, до переливания компонентов крови строго обязательно определение и подтверждение нарушений свёртывания.

Наиболее часто встречающаяся во время операций коагулопатия – это тромбоцитопения разведения, которая часто возникает при массивных трансфузиях эритроцитарной массы, коллоидных и кристаллоидных растворов.

Дефицит факторов свёртывания в отсутствие нарушения функции печени встречается редко, но нужно помнить, что в консервированной крови сохраняется только 20-30% лабильных факторов свёртывания (фактор VII и VIII). Показание для

трансфузии тромбоцитов у хирургического больного - это выраженная тромбоцитопения (от 50 000 до 75 000) . Удлинение стандартного времени свёртывания в 2-4 раза – показание для инфузии свежезамороженной плазмы, а уровень фибриногена менее 1 г/л при наличии кровотечения указывает на необходимость применения криопреципитата.

* * *

При составлении программы инфузионной терапии врач часто руководствуется инструкциями, которые прилагаются к препаратам. Наряду с этим, накопленные практические сведения по применению инфузионных препаратов давно уже вышли за пределы инструкций, требуют переосмысления и уточнения.

С самого начала применения в клинической практике инфузионной терапии во главу угла ставился вопрос о количестве переливаемой жидкости. Однако современное состояние проблемы заставляет задуматься о том, *что* мы назначаем нашим пациентам, то есть подход должен быть рациональным как в количественном, так и в качественном отношении.

Инфузионная терапия

Количественные аспекты

На объём инфузионной терапии во время операции влияет много различных факторов (таб. 1). Ни в коем случае не стоит игнорировать результаты оценки состояния внутрисосудистого объёма (ВСО) жидкости до операции. Основные причины гибели пациентов в периоперационном периоде – застойная сердечная недостаточность и отёк легких.

Гиповолемия часто сочетается с хронической артериальной гипертензией, вызывающей увеличение общего сосудистого сопротивления. На объём сосудистого русла также влияют различные лекарственные препараты, которые больной принимал длительное время до операции или которые использовались в качестве предоперационной подготовки (табл.2).

Если у больного имеются такие нарушения, как тошнота, рвота, гиперосмолярность, полиурия, кровотечения, ожоги или нарушения питания – то следует ожидать предоперационной гиповолемии. Часто она остается нераспознанной вследствие перераспределения ВСО жидкости, хронической кровопотери, а также неизменной, а иногда даже и растущей массы тела. Причинами волевических нарушений в такой ситуации могут быть: нарушения функции кишечника, сепсис, синдром острого лёгочного повреждения, асцит, плевральный выпот и выброс гормональных медиаторов. Все эти процессы часто сопровождаются повышением проницаемости капилляров, в результате чего происходит потеря внутрисосудистого объёма жидкости в интерстициальное и другие пространства.

Коррекция предоперационного дефицита жидкости – краеугольный камень в предупреждении тяжелой артериальной гипотонии и синдрома гипоперфузии во время вводного наркоза.

Несмотря на все предосторожности, индукция в любом случае сопровождается снижением венозного возврата. Применяемые для вводного наркоза внутривенные анестетики, в том числе тиопентал натрия и пропофол, существенно снижают общее сосудистое сопротивление и также могут уменьшать сократимость миокарда. Для поддержания анестезии применяются

Таблица 1. Факторы, влияющие на объём интраоперационной инфузионной терапии

Объём внутрисосудистой жидкости до операции	Локализация операции
Функция сердца до операции	Метод операции
Метод обезболивания	Ишемия внутренних органов
Фармакология анестетика	Функция сердца во время операции
Положение на операционном столе	Проницаемость капилляров
Терморегуляция	Эндотоксемия
Инфузионная терапия во время операции	Провоспалительные цитокины
Продолжительность операции	Сепсис
	Аллергические и анафилактические реакции

и другие препараты – например, этомидат, бристал, дормикум или опиаты в высоких дозах также могут провоцировать артериальную гипотонию из-за угнетения симпато-адреналовой системы. Мышечные релаксанты могут приводить к выбросу гистамина (кураре и атракуриум) и снижать общее сосудистое сопротивление, или увеличивать объём венозных депо из-за выраженного расслабления мышц. Все ингаляционные анестетики снижают сосудистое сопротивление и угнетают сократительную функцию миокарда.

Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), начатая сразу же после вводного наркоза, особенно опасна для больного с гиповолемией, так как положительное давление на вдохе резко снижает преднагрузку. Применение регионарных методов обезболивания, например, эпидуральной и спинномозговой анестезии, может быть реальной альтернативой общей анестезии в том случае, если есть условия и время для восполнения дефицита жидкости. Однако все эти методы сопровождаются симпатической блокадой, распространяющейся на два-четыре сегмента выше сенсорного блока, а это может быть губительным для больного с гиповолемией из-за депонирования крови в нижних конечностях.

В нашей клинике используются две превентивные меры, которые хорошо себя зарекомендовали для профилактики артериальной гипотонии при выполнении эпидуральной и спин-

Таблица 2. Медикаменты, постоянный приём которых изменяет сосудистый тонус

Ганглиоблокаторы	Кокаин
Нитраты	Симпатолитики
α_1 -агонисты	Альдомет
α_2 -агонисты	Ингибиторы МАО
α_1 -антагонисты	Антиаритмики I группы
β -антагонисты	Лидокин
Ингибиторы АПФ	Новокаинамид
Блокаторы Са ⁺⁺ каналов	Хинидин
Гуанетидин	Фуросемид

номозговой анестезии: тугое бинтование нижних конечностей эластичными бинтами и преинфузия 6% раствора гидроксиэтилированного крахмала (Рефортан).

Помимо действия анестезии, нельзя сбрасывать со счетов эффекты самого по себе хирургического вмешательства. Кровотечение, удаление асцитического или плеврального выпота, применение большого количества жидкости для промывания операционной раны (особенно в случаях, когда возможно массивное всасывание этой жидкости, как, например, при резекции аденомы предстательной железы) – всё это влияет на объём внутрисосудистой жидкости.

Положение пациента, сама по себе методика операции и изменения температуры оказывают существенное влияние на венозный возврат и тонус сосудов. Многие общие анестетики являются вазодилататорами, и их применение увеличивает потери тепла через кожу примерно на 5%. Наркоз также снижает теплопродукцию примерно на 20-30%. Все эти факторы способствуют увеличению гиповолемии. Следует также учитывать перераспределение жидкости и её испарение с операционного поля (вне зависимости от того, какая это операция).

В течение последних 40 лет опубликовано огромное количество точек зрения на инфузионную терапию во время абдоминальных и торакальных операций. До того, как появилась современная теория о перераспределении объёма внутрисосудистой жидкости, считалось, что задержка соли и воды во вре-

мя операции диктует требования к ограничению вводимой жидкости во избежание перегрузки объёмом. Эта точка зрения основывалась на регистрации повышенных концентраций альдостерона и антидиуретического гормона во время операции. То, что выброс альдостерона – ответ на операционный стресс – давно и безоговорочно доказанный факт. Более того, ИВЛ в режиме непрерывного положительного давления еще больше способствует олигурии.

Позднее появились данные о потере жидкости в “третье пространство”, и большинство клиницистов согласилось с тем, что во время хирургического вмешательства возникает дефицит объёма как внеклеточной, так и внутрисосудистой жидкости.

В течение многих лет, особенно до появления инвазивных методов мониторинга преднагрузки и сердечного выброса, клиницисты имели возможность только эмпирических расчётов инфузионной терапии на основании локализации оперативного вмешательства и его продолжительности. В таком случае для абдоминальных вмешательств скорость инфузии составляет примерно от 10 до 15 мл/кг/час кристаллоидных растворов, плюс растворы, необходимые для возмещения кровопотери и введения лекарственных препаратов.

Для торакальных вмешательств скорость инфузии составляет от 5 до 7,5 мл/кг/час. Хотя сейчас уже и не придерживаются таких строгих рамок, надо сказать, что такие скорости инфузии обеспечивают определенную уверенность в адекватности восполнения дефицита внеклеточной жидкости. С введением в клиническую практику современного мониторинга гемодинамики и новых способов оперативных вмешательств врачи больше не пользуются схемами, а обеспечивают индивидуальный подход к каждому пациенту на основании знаний патофизиологии того или иного заболевания, метода хирургического вмешательства и фармакологических свойств применяемых анестетиков.

Во время операции к объёму инфузионной терапии добавляют объём жидкости, необходимый для восполнения кровопотери и введения лекарственных препаратов. Кровопотеря всегда сопровождается перераспределением жидкости и потерей объё-

ма внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Причём восполняют её так, чтобы объём введённой жидкости был больше объёма потерянной крови. При возмещении кровопотери кристаллоидными растворами для поддержания адекватного объёма внутрисосудистой жидкости требуется в три раза больше кристаллоидных растворов, чем было потеряно крови. Отсюда и стремление сочетать кристаллоидные растворы с растворами гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК).

Нужно также учитывать потери жидкости при полостных операциях, однако такие потери бывает очень трудно оценить. Ранее считалось, что после больших вмешательств на брюшной полости требуется ограничение введения жидкости для профилактики развития отёка лёгких и застойной сердечной недостаточности. Это действительно может случиться, так как в послеоперационном периоде может произойти сдвиг жидкости в сторону интерстициального пространства. Следует полагать, что в основе такого перераспределения лежит изменение проницаемости сосудов. Причиной такого изменения проницаемости может быть выброс провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов 6 и 8, а также фактора некроза опухолевого роста (TNF α) в результате стрессовой реакции на оперативное вмешательство. Хотя на этот счёт существует мало воспроизводимых результатов исследований, возможный источник эндотоксемии – ишемизированная или травмированная слизистая.

Несмотря на все перечисленные механизмы, в течение 25 лет сформировалась устойчивая точка зрения на то, что во время операции необходима адекватная инфузионная терапия для поддержания преднагрузки и сердечного выброса. В случаях ухудшения сократительной способности миокарда инфузионная терапия проводится в таком объёме, чтобы поддерживать минимальное конечно-диастолическое давление (то есть ДЗЛК должно быть в пределах от 12 до 15 мм рт.ст.), что позволяет на этом фоне применять препараты для инотропной поддержки. Необходимость ограничения жидкости в послеоперационном периоде и контроль диуреза диктуется патофизиологией основного заболевания.

Таблица 3. Критерии выбора растворов для инфузионной терапии в периоперационном периоде

Проницаемость эндотелия	Отёк тканей
Транспорт кислорода	Баланс электролитов
Факторы свёртывания	Кислотно-основное состояние
Коллоидно-онкотическое давление	Метаболизм глюкозы
	Мозговые нарушения

Итак, мы ответили на первый вопрос: “Как много жидкости нужно?” Однако у нас остаётся еще и второй: “Какую жидкость мы будем вводить больному?”

Качественные аспекты

К сожалению, при выборе растворов для проведения инфузионной терапии в периоперационном периоде мы часто руководствуемся эмоциями и привычками, а не документированными доказательствами. Основные аргументы в пользу выбора того или иного раствора должны основываться на правильной интерпретации различных показателей, характеризующих данную клиническую ситуацию, и сопоставимости с ней физико-химических свойств препарата (табл. 3). Важным является также оценка критерия стоимость-эффективность.

Ниже мы приводим (табл. 4) действие различных растворов на ОЦП, объём интерстициальной жидкости и объём внеклеточной жидкости в расчете на 250 мл введённого раствора. Мы приводим эти цифры для того, чтобы:

во-первых, подчеркнуть вред бездумной инфузионной терапии, которая назначается из соображений “перелить что либо для возмещения объёма”;

во-вторых, показать на примере альбумина, что из всех широко применяющихся сегодня растворов идеальными являются коллоиды (разумеется, в том случае, когда нет необходимости корректировать электролитные нарушения, факторы свёртываемости, и при этом нет нарушений проницаемости эндотелия). Поскольку растворам гидроксипропилированного крахмала (Рефортан, Стабизол и т.д.) присущи еще более лучшие

Таблица 4. Изменения объёма жидкостных секторов при введении 250 мл растворов

Раствор	Δ ОЦП (мл)	Δ Интерстициального объёма (мл)	Δ Внутриклеточного объёма (мл)
5% р-р глюкозы	18	70	162
Рингер-лактат	50	200	0
5% альбумин	250	0	0
25% альбумин	1000	- 750	0

свойства (онкотическое давление, молекулярная масса и так далее), становятся понятными причины их безусловных преимуществ при большинстве критических состояний.

Восполнение недостаточности транспорта кислорода и системы свёртывания требует трансфузии компонентов крови. Выбор по-прежнему остаётся за кристаллоидными растворами, если основные нарушения касаются электролитного равновесия или кислотно-основного состояния. Применение растворов глюкозы, особенно при нарушениях мозгового кровообращения и хирургических вмешательствах, в настоящее время не рекомендуется, поскольку они усугубляют ацидоз в тканях головного мозга.

Коллоиды или кристаллоиды?

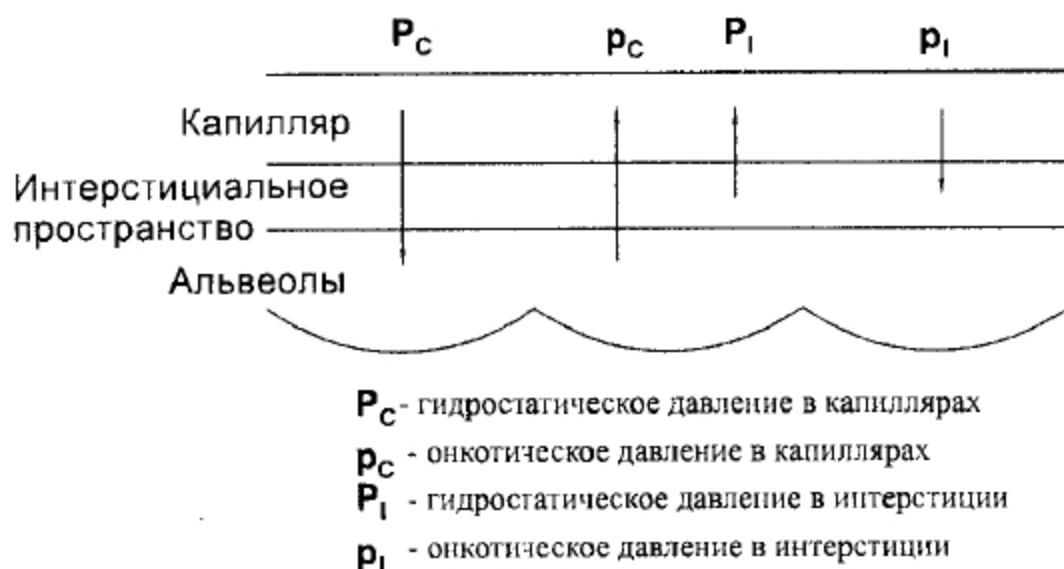
Вы думаете, всё уже закончилось?

Наибольшее число споров в течение последних 30 лет возникает у сторонников коллоидов и кристаллоидов как средств возмещения хирургической кровопотери. Эрнест Генри Старлинг (1866-1927) - основатель учения о влиянии коллоидных сил на транспорт жидкости через мембраны. Принципы, которые легли в основу известного уравнения Старлинга еще в 1896 году, остаются актуальными и сегодня. Баланс сил, вошедших в известное уравнение Старлинга, представляет собой наиболее удобную модель для того, чтобы не только объяснить большинство неприятностей, наблюдающихся в условиях нарушения проницаемости эндотелия сосудов, но и прогнозировать эффекты, возникающие при назначении различных инфузионных препаратов (рис.3).

Известно, что примерно 90% всего коллоидно-онкотического давления плазмы (КОДп) создаётся альбумином. Причем это – основная сила, которая способна удержать жидкость внутри капилляра. Споры начались с тех пор, как появились исследования, провозгласившие, что при снижении КОДп в лёгких начинает накапливаться вода. Оппоненты этих авторов писали, что повышение проницаемости капилляров позволяет коллоидным частицам свободно проходить через мембраны, что нивелирует сдвиги коллоидно-онкотического давления. Было также показано, что коллоиды могут приносить и много неприятностей – их крупные частицы “забивают” лимфатические капилляры, тем самым притягивая воду в лёгочный интерстиций (этот аргумент в отношении коллоидов низкой и средней молекулярной массы остаётся совершенно справедливым и сегодня). Было опубликовано огромное количество противоречивых исследований, в результате чего практикующему врачу очень трудно решить, что же использовать – коллоидные или кристаллоидные растворы?

Интересны данные мета-анализа восьми рандомизированных клинических исследований сравнения инфузионной терапии с применением коллоидов или кристаллоидов. Разница в

Рисунок 3. Баланс сил Старлинга на уровне лёгочных капилляров.



смертности у больных травматологического профиля составила 12.3% (больше в группе, где применяли коллоидные растворы), и 7.8% (больше в группе, где применяли кристаллоиды) у больных без травм. Был сделан вывод, что у больных с заведомо повышенной проницаемостью капилляров назначение коллоидов может быть опасным, во всех остальных случаях оно эффективно. На большом количестве экспериментальных моделей и в клинических исследованиях не была получена четкая связь между коллоидно-онкотическим давлением, видом вводимого раствора и количеством внесосудистой воды в лёгких [20].

Таким образом, можно сделать разумный вывод: коллоиды дольше остаются в просвете сосудов, поэтому их требуется меньше, чем кристаллоидов. Это подтверждается появлением отёков (периферических и интерстициальных) после введения больших количеств кристаллоидов.

Мы не будем ввязываться в жаркие споры относительно того, каким из этих растворов следует отдать предпочтение, поскольку считаем, что совершенно не рационально отказываться от одних из них в пользу других (табл.5). Каждый из этих типов растворов имеет свои преимущества, а их недостатки нередко становятся продолжением их достоинств.

Таким образом, в периоперационном периоде программа

Таблица 5. Преимущества и недостатки коллоидов и кристаллоидов

Препарат	Преимущества	Недостатки
<i>Коллоиды</i>	<p>Меньший объём инфузий</p> <p>Длительное увеличение ОЦП</p> <p>Меньшие периферические отёки</p> <p>Более высокая системная доставка кислорода</p>	<p>Большая стоимость</p> <p>Коагулопатия (декстраны > ГЭК)</p> <p>Отёк лёгких</p> <p>Снижение Ca⁺⁺ (альбумин)</p> <p>Снижение КФ</p> <p>Осмотический диурез (низкомолекулярные декстраны)</p>
<i>Кристаллоиды</i>	<p>Меньшая стоимость</p> <p>Большой диурез</p> <p>Замещение секвестрированной интерстициальной жидкости</p>	<p>Временное улучшение гемодинамики</p> <p>Периферические отёки</p> <p>Отёк лёгких</p>

инфузионной терапии должна строиться на рациональном сочетании двух типов растворов. Другой вопрос, какие растворы использовать при критических состояниях, сопровождающихся синдромом мультисистемной дисфункции, а значит, протекающих на фоне генерализованного повреждения эндотелия.

Коммерческие препараты коллоидов, доступные в настоящее время – это декстраны, растворы желатина, плазма, альбумин и растворы гидроксипропилированного крахмала.

Декстран – это низкомолекулярный коллоидный раствор, применяемый для улучшения периферического кровотока и

Рисунок 4. Механизмы развития декстранового синдрома



восполнения объёма циркулирующей плазмы.

Растворы декстранов являются коллоидами, которые состоят из полимеров глюкозы со средней молекулярной массой 40 000 и 70 000 Д. Первым коллоидом, использованным в клинике для возмещения ОЦК, был смешанный полисахарид, полученный из акации. Это произошло еще во время первой мировой войны. После него в клиническую практику были введены растворы желатина, декстраны и синтетические полипептиды. Однако все они давали достаточно высокую частоту анафилактикоидных реакций, а также отрицательное действие на систему гемокоагуляции. К недостаткам декстранов, делающих их применение опасным у больных с мультисистемной недостаточностью и генерализованным повреждением эндотелия относятся, прежде всего, их способность провоцировать и усиливать фибринолиз, изменять активность фактора VIII. Кроме того, растворы декстранов способны провоцировать декстрановый синдром (повреждение лёгких, почек и гипокоагуляция) (рис.4.).

Растворы желатина у больных, находящихся в критическом состоянии, также должны применяться с особой осторожностью. Желатин вызывает увеличение выброса интерлейкина-1 β , который стимулирует воспалительные изменения эндотелия. В условиях общей воспалительной реакции и генерализованного повреждения эндотелия эта опасность резко возрастает. Инфузия препаратов желатина приводит к снижению концентрации фибронектина, что может ещё больше увеличивать проницаемость эндотелия. Введение этих препаратов способствует увеличению выброса гистамина, с хорошо известными печальными последствиями. Высказываются мнения о том, что препараты желатина могут увеличивать время кровотечения, ухудшать формирование сгустка и агрегацию тромбоцитов, что обусловлено повышенным содержанием в растворах ионов кальция.

Особая ситуация относительно безопасности использования растворов желатина сложилась в связи с угрозой распространения возбудителя трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии крупного рогатого скота (“бешенство коров”), не инактивируемого обычными режимами стерилизации. В этой связи имеются сведения об опасности заражения через препараты желатина [1].

Неосложнённый геморрагический шок можно лечить и коллоидами, и кристаллоидами. В отсутствие повреждения эндотелия практически нет существенного различия в функции лёгких как после назначения коллоидов, так и после назначения кристаллоидов. Подобные противоречия существуют и относительно способности изотонических растворов кристаллоидов и коллоидов повышать внутричерепное давление.

Мозг, в отличие от периферических тканей, отделён от просвета сосудов гематоэнцефалическим барьером, который состоит из эндотелиальных клеток, которые эффективно предупреждают прохождение не только плазменных белков, но и низкомолекулярных ионов, например, натрия, калия и хлоридов. Натрий, который не проходит свободно через гематоэнцефалический барьер, создаёт по ходу этого барьера

осмотический градиент. Снижение концентрации натрия в плазме резко снизит осмоляльность плазмы и тем самым увеличит содержание воды в мозговой ткани. И наоборот, острое увеличение концентрации натрия в крови увеличит осмоляльность плазмы и заставит воду перейти из тканей мозга в просвет сосудов. Поскольку гематоэнцефалический барьер практически непроницаем для белков, традиционно считается, что коллоидные растворы увеличивают внутричерепное давление меньше, чем кристаллоиды [19].

Аллергические реакции при использовании средне- и крупномолекулярных декстранов развиваются достаточно часто. Они возникают вследствие того, что в организме практически всех людей есть антитела на бактериальные полисахариды. Эти антитела взаимодействуют с введёнными декстранами и активируют систему комплемента, которая, в свою очередь, приводит к выбросу вазоактивных медиаторов.

Плазма

Свежезамороженная плазма (СЗП) представляет собой смесь трёх главных белков: альбумина, глобулина и фибриногена. Концентрация альбумина в плазме в 2 раза больше концентрации глобулина и в 15 раз больше концентрации фибриногена. Онкотическое давление определяется в большей степени количеством молекул коллоидов, чем их размерами. Подтверждением этому служит тот факт, что более 75% КОД_н формирует альбумин. Оставшаяся часть онкотического давления плазмы определяется глобулиновой фракцией. Фибриноген играет в этом процессе незначительную роль.

Хотя вся плазма проходит тщательные скрининговые процедуры, имеется определенный риск передачи инфекции: например, гепатит С - 1 случай на 3300 переливаемых доз, гепатит В - 1 случай на 200 000, и ВИЧ-инфекции - 1 случай на 225 000 доз [13].

Трансфузионный отёк лёгких - крайне опасное осложнение, которое, к счастью, встречается нечасто (1 на 5000 трансфузий), но тем не менее может серьёзным образом омрачить процесс интенсивной терапии. И даже если осложнения трансфузии плазмы в виде альвеолярного отёка лёгких и не произойдёт, то шанс

значительно ухудшить состояние системы дыхания и продлить ИВЛ очень высокий. Причиной этого осложнения является реакция лейкоагглютинации антител, поступающих с плазмой донора. СЗП содержит донорские лейкоциты [2]. В одной дозе они могут присутствовать в количестве от 0,1 до 1×10^8 . Чужеродные лейкоциты, так же, как и свои, у больных, находящихся в критическом состоянии, являются мощным фактором в развитии системной воспалительной реакции с последующим генерализованным повреждением эндотелия. Индуцировать процесс может активация нейтрофилов, их адгезия на эндотелии сосудов (прежде всего это сосуды малого круга кровообращения). Все последующие события связаны с высвобождением биологически активных веществ, повреждающих клеточные мембраны и изменяющих чувствительность эндотелия сосудов к вазопрессорам и активирующим факторы свёртывания крови (рис. 5).

В связи с этим СЗП должна применяться по самым строгим показаниям. Эти показания должны ограничиваться только необходимостью восстановления факторов свёртывания [3, 6].

Противникам коллоидов просьба успокоиться ...

Снижение внутрисосудистого объёма жидкости – основной признак сепсиса и синдрома общего реактивного воспаления. Эти патологические изменения универсальны, и сопровождают большинство критических состояний.

За возникновение этого феномена несут ответственность многие факторы, в том числе – увеличение ёмкости венозного русла и депонирование в нём крови, генерализованное повреждение эндотелия с увеличением проницаемости капилляров, увеличение так называемых “незаметных” потерь и недостаточное количество жидкости, поступающей в организм извне.

Отражение увеличенной проницаемости капилляров у больных с синдромом мультисистемной дисфункции – рост более чем в три раза транскапиллярного транспорта альбуминов. В дальнейшем происходит отёк периваскулярных и перилимфатических пространств, который затрудняет отток альбумина, декстранов и воды из интерстициального про-

Рисунок 5. Механизм повреждения эндотелия при активации нейтрофилов.



странства. Резко увеличивается онкотическое давление в интерстиции и во внесосудистых пространствах, что приводит к увеличению внесосудистой гипергидратации вообще, и интерстициальному отёку лёгких в частности. Вдобавок происходит сдвиг жидкости внутрь клетки как результат повышения проницаемости клеточной мембраны для натрия. У больных сепсисом иногда появляется, казалось бы, совершенно неожиданная полиурия, которую можно объяснить ухудшением концентрационной способности почек. Уменьшение внутрисосудистого объёма сопровождается увеличением объёма жидкости в интерстициальном пространстве, что ухудшает тканевую оксигенацию, поскольку затрудняет транспорт энергетических субстратов и метаболитов. Можно ли в этих условиях рассчитывать на терапевтический эффект коллоидных растворов с низкой и средней молекулярной массой (альбумин, плазма, декстраны)? Безусловно, что в этих условиях

наименьшую опасность представляют растворы кристаллоидов, но применяя только их, нет возможности достигнуть положительного результата.

“Адвокаты” коллоидов говорят, что солевые растворы быстро уходят из сосудистого русла, тем самым увеличивая объём интерстициальной жидкости, тогда как сторонники кристаллоидов утверждают, что попадание коллоидов в интерстициальное пространство приводит к формированию отёков.

В любом случае ясно, что *коллоидный раствор, имеющий высокую молекулярную массу и достаточно долго остающийся в сосудистом русле, является идеальным для больных с “дырявыми” капиллярами.*

Насколько растворы гидроксиэтилированного крахмала соответствуют этому идеалу?

Гидроксиэтилированный крахмал – синтетическое производное амилопектина, получаемое из крахмала кукурузы или сорго. Он состоит из единиц D-глюкозы, соединённых в разветвлённую структуру. Реакция между окисью этилена и амилопектином в присутствии щелочного катализатора присоединяет гидроксиэтил к цепочкам молекул глюкозы. Эти гидроксиэтильные группы предупреждают гидролиз образовавшегося вещества амилазой, тем самым удлиняя время нахождения его в кровотоке. Степень замещённости (выраженная числом от 0 до 1) отражает количество глюкозных цепочек, занятых гидроксиэтильными молекулами. Степень замещённости можно контролировать, изменяя продолжительность реакции, а размер получающихся молекул регулируется путем кислого гидролиза исходного продукта.

Растворы гидроксиэтилированного крахмала - полидисперсные, и содержат молекулы различной массы. Чем больше молекулярная масса, например 200 000-450 000, и степень замещённости (от 0,5 до 0,7), тем дольше препарат будет оставаться в просвете сосуда. Препараты со средней молекулярной массой 200 000 Д и степенью замещения 0,5 были отнесены к фармакологической группе «Pentastarch», а препараты с высокой молекулярной массой 450 000 Д и степенью замещения 0,7 – к фармакологической группе “Hetastarch”.

Средневесовое значение молекулярного веса (M_w) рассчитывается из весовой доли отдельных видов молекул и их молекулярных весов.

M_w Рефортана = 200 000 Д
 M_w Стабизола = 450 000 Д

Чем ниже молекулярный вес и чем больше в полидисперсном препарате находится низкомолекулярных фракций, тем выше коллоидно-онкотическое давление (КОД).

КОД Рефортана = 28 мм рт.ст.
КОД Стабизола = 18 мм рт.ст.

Таким образом, при эффективных значениях КОД эти растворы обладают высокой молекулярной массой, что и предопределяет преимущества их использования перед альбумином, плазмой и декстранами в условиях повышенной проницаемости эндотелия.

Растворы гидроксиэтилированного крахмала способны "запечатывать" поры в эндотелии, появляющиеся при разных формах его повреждения.

Растворы гидроксиэтилированного крахмала обычно оказывают влияние на объём внутрисосудистой жидкости в течение 24 часов. Основной путь выведения – это почечная экскреция. Полимеры ГЭК молекулярной массой менее 59 килодальтон практически сразу удаляются из крови путем клубочковой фильтрации. Почечная элиминация путем фильтрации продолжается и после гидролиза более крупных фрагментов на более мелкие.

Предполагается, что более крупные молекулы не попадают в интерстициальное пространство, а более мелкие, напротив, легко фильтруются и увеличивают онкотическое давление в интерстициальном пространстве. Однако работы R.L. Conheim с соавт. вызывают определенные сомнения в отношении этого утверждения [12]. Эти авторы измеряли концентрацию и распределение препарата в плазме крови и лимфе лёгких овец. После инфузии препарата пиковая концентрация в плазме составила $2,9 \pm 1\%$, тогда как в

лимфе – $1,3 \pm 0,3\%$. Препарат увеличивал онкотическое давление плазмы на $6,2 \pm 1$ мм рт.ст., а лимфы – на $3,7 \pm 1,8$ мм рт.ст. Интересно, однако, что распределение препарата по молекулярной массе было одинаково как в крови, так и в лимфе. Авторы проводили эти исследования как на здоровых овцах, так и на тех, которым вводили липополисахарид, моделируя эндотоксемию. Хотя у таких животных скорость тока лимфы повышена (с $3,6 \pm 0,8$ мл/30 минут до $19,9 \pm 5,4/30$ минут), распределение по молекулярной массе было опять же одинаковым. Чтобы объяснить эти находки, авторы в качестве основы взяли постулат о том, что в капиллярах есть как мелкие поры (с коэффициентом отражения 1), так и крупные (с коэффициентом отражения 0), и у пациентов с синдромом “капиллярной утечки” меняется не размер, а количество пор.

Онкотическое давление, создаваемое растворами ГЭК, не влияет на ток через крупные поры, а затрагивает в основном ток через мелкие поры, которых в капиллярах большинство.

Однако В.А. Zikgia с соавт. и другие исследователи показали, что распределение по молекулярной массе и степень замещённости растворов ГЭК крахмала существенно влияют на “капиллярную утечку” и отёк тканей [21]. Эти авторы предположили, что молекулы гидроксипропилированного крахмала определённого размера и трёхмерной конфигурации физически “запечатывают” дефектные капилляры. Заманчиво, но как можно проверить, работает ли столь интригующая модель?

Клинические наблюдения позволяют предположить, что, в дополнение к свойствам идеального восполнения объёма, эти растворы ещё имеют и фармакологические свойства.

По-видимому, растворы ГЭК, в противоположность свежезамороженной плазме и растворам кристаллоидов, могут уменьшать “капиллярную утечку” и отёк тканей. В условиях ишемически-реперфузионного повреждения растворы ГЭК снижают степень повреждения лёгких и внутренних органов, а также выброс ксантиноксидазы [7, 16]. Более того, в этих исследованиях у животных, которым вводили растворы гидроксипропилированного крахмала, рН слизистой желудка был значительно выше, чем у тех, которым вводили раствор Рингера-лактата. В эксперименте на животных, которым вводили эндоток-

син, растворы гидроксиэтилированного крахмала сохраняют рН слизистой тонкой кишки и проницаемость интерстициального пространства. При перевязке слепой кишки и её перфорации у овец гидроксиэтилированный крахмал сдерживал прогрессирование повреждения как сосудов, так и паренхимы, по сравнению с раствором Рингер-лактат [15].

Функция печени и рН слизистой у больных сепсисом существенно улучшаются после использования гидроксиэтилированного крахмала, тогда как при инфузии альбумина эти функции не изменяются [9].

При гиповолемическом шоке инфузионная терапия с применением растворов ГЭК снижает частоту развития отёка лёгких по сравнению с применением альбумина и физиологического раствора хлорида натрия [18].

Инфузионная терапия, в состав которой включают растворы ГЭК, приводит к снижению уровня циркулирующих молекул адгезии у пациентов с тяжелой травмой или сепсисом. Снижение уровня циркулирующих молекул адгезии может указывать на уменьшение повреждения или активации эндотелия [8].

В эксперименте *in vitro* R.E.Collis с соавт. показали, что растворы ГЭК, в отличие от альбумина, ингибируют выброс фактора Виллебранда из эндотелиальных клеток [11]. Это позволяет предположить, что ГЭК способен ингибировать экспрессию Р-селектина и активацию клеток эндотелия. Поскольку взаимодействия лейкоцитов и эндотелия определяют трансэндотелиальный выход и тканевую инфильтрацию лейкоцитами, влияние на этот патогенетический механизм может уменьшить выраженность повреждения тканей при многих критических состояниях.

Из всех этих экспериментальных и клинических наблюдений следует вывод, что молекулы гидроксиэтилированного крахмала связываются с поверхностными рецепторами и влияют на скорость синтеза молекул адгезии. По-видимому, уменьшение скорости синтеза молекул адгезии может происходить и вследствие инактивации гидроксиэтилированным крахмалом свободных радикалов и, возможно, снижения выброса цитокинов. Ни один из этих эффектов не обнаруживается при изучении

действия растворов декстранов и альбумина.

Что еще можно сказать про растворы гидроксиэтилированного крахмала? У них есть еще одно терапевтическое действие: они снижают концентрацию циркулирующего фактора VIII и фактора Виллебранда. Это, по-видимому, в большей степени относится к Рефортану, и может играть важную роль у больных с исходно низкими концентрациями факторов свёртывания, или у пациентов, которым проводятся такие хирургические вмешательства, где надёжный гемостаз абсолютно необходим.

Действие ГЭК на процессы свёртывания крови в микроциркуляторном русле может оказаться выигрышным у больных сепсисом. Наши дифирамбы будут неполными, если мы не упомянем о применении гидроксиэтилированного крахмала у доноров почек (с установленным диагнозом смерти мозга), и последующего влияния препарата на функцию почек у реципиентов. Некоторые авторы, изучавшие данную проблему, отмечали ухудшение функции почек после применения препарата [10]. ГЭК может вызывать повреждение, подобное осмотическому нефрозу, в проксимальных и дистальных канальцах донорской почки. Такие же повреждения канальцев наблюдаются и при использовании других коллоидов, инфузия которых проводится при различных критических состояниях [14]. Значимость такого повреждения для тех доноров, у которых берут одну почку (то есть здоровых людей с нормальной функцией мозга), пока остается неясной. Однако нам кажется, что в возникновении такого повреждения гораздо большую роль играет состояние гемодинамики, а не назначение коллоидных растворов.

Доза растворов гидроксиэтилированного крахмала не должна превышать 20 мл/кг из-за возможного нарушения функции тромбоцитов и ретикулоэндотелиальной системы.

Заключение

Периоперационная инфузионная терапия – серьёзный инструмент для уменьшения летальности и частоты осложнений. Поддержание адекватной гемодинамики в периоперационном периоде, особенно преднагрузки и сердечного выброса, абсолютно необходимо для профилактики тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений как во время вводного, так и во время основного наркоза. Знание фармакологии анестетиков, правильное положение больного на операционном столе, соблюдение температурного режима, респираторная поддержка, выбор методики оперативного вмешательства, область и продолжительность операции, степень кровопотери и травматизация тканей – вот факторы, которые следует учитывать при определении объёма инфузии.

Поддержание адекватного объёма внутрисосудистой жидкости и преднагрузки важно для поддержания нормальной тканевой перфузии. Хотя количество вводимой жидкости, безусловно, является основным, нужно учитывать также и качественные характеристики вводимой жидкости: способность увеличивать доставку кислорода, влияние на свёртывание крови, баланс электролитов и кислотно-основное состояние. В отечественной литературе появились авторитетные и обстоятельные исследования, которые также доказывают прямой и опосредованный экономический эффект при использовании растворов гидроксипропилированного крахмала [4].

При критических состояниях, которые сопровождаются генерализованным повреждением эндотелия и снижением онкотического давления плазмы, препаратами выбора в программе инфузионной терапии являются растворы гидроксипропилированного крахмала различной концентрации и молекулярной массы (Рефортан, Стабизол и другие).