

Матинян Н.В., Мартынов Л.А.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРАТЕГИЯХ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

НИИ детской онкологии и гематологии;  
«Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(Москва), Россия

Matinyan N.V., Martynov L.A.

## MODERN IDEAS OF PERIOPERATION INFUSION THERAPY STRATEGIES

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology; N. N. Blokhin Russian Oncological Scientific Center of the Ministry of Health of the RF; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow), Russia

### Резюме

Исход оперативного вмешательства, риск развития послеоперационных осложнений во многом зависят от адекватной стратегии периоперационной инфузионной терапии. Противопоставление роли и места коллоидных и кристаллоидных растворов в инфузионной терапии, слабая осведомленность о составе и свойствах различных растворов у врачей, в том числе анестезиологов-реаниматологов, в течение десятилетий вызывает существенные проблемы в проведении инфузионной терапии, проистекающие из неадекватного толкования концепций объемного и жидкостного замещения.

**Ключевые слова:** инфузионная терапия, коллоиды, сбалансированные кристаллоиды, эндотелиальный гликокаликс

### Abstract

The outcome of surgery, risk of postoperative complications largely depend on the adequate strategy of perioperative infusion therapy. Opposing the role and position of colloid and crystalloid solutions in infusion therapy and low awareness of the composition and properties of various solutions among doctors including intensivists have been causing significant problems in the administration of infusion therapy originating from inadequate interpretation of the concepts of volume and liquid substitution for decades.

**Key words:** infusion therapy, colloids, balanced crystalloid, endothelial glycocalyx.

*Краткая хронология главных событий применения инфузионной терапии:*

- 1830-е гг. – рождение инфузионной терапии: первая внутривенная инфузия жидкости (сода), проведенная с целью лечения холеры (Latta);
- 1881 г. – успешная внутривенная инфузия физиологического раствора поваренной соли (Landerer);
- 1915 г. – официальный день рождения коллоидов: клинически использован первый коллоидный кровезаменитель на основе желатина (Hogan);
- 1944 г. – появление декстранов;
- 1962 г. – появление препаратов ГЭК.

Жидкость составляет около 46–79% от общего веса организма в зависимости от возраста и пола и находится как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространствах. Внеклеточное пространство состоит из трех пространств. Первое, внутрисосудистое пространство, представлено плазмой крови. Второе, интерстициальное пространство, состоит из межклеточной жидкости. Третье, «трансклеточное» пространство, включает желудочно-кишечные соки, желчь, спинномозговую жидкость, мочу в мочевыводящих путях, внутриглазную, брюшинную, плевральную, перикардальную и синовиальную жидкости. Движение жидкости с рас-

творенными в ней веществами между различными водными пространствами организма происходит по законам осмоса и под действием осмотического, гидростатического и онкотического давлений.

Инфузионная терапия необходима при тяжелых повреждениях, гиповолемическом шоке, заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой, рвотой, диареей, обильным потоотделением, при нарушениях водного и электролитного равновесия, а также при невозможности использования энтерального пути усвоения воды и питательных веществ. Таким образом, показаниями к инфузионной терапии являются: дефицит объема жидкости, возникающий при потерях воды и электролитов, плазмы и крови; изменения осмолярности, дефицит или избыток отдельных компонентов объема плазмы.

В зависимости от цели инфузионной терапии различают базисную и корригирующую инфузионную терапию. Задачей базисной инфузионной терапии является обеспечение физиологической потребности организма в воде или электролитах. Корригирующая инфузионная терапия направлена на коррекцию изменений водного, электролитного, белкового баланса и крови путем восполнения недостающих компонентов объема (внеклеточной и клеточной жидкости), нормализации нарушенного состава и осмолярности водных пространств, уровня гемоглобина и коллоидно-осмотического давления плазмы.

В периоперационный период инфузионная терапия направлена на объемное замещение, которое восполняет потери внутрисосудистой жидкости и корректирует гиповолемию с целью поддержания гемодинамических показателей организма на должном уровне (адекватный сердечный выброс и нормальная микроциркуляция), а также возмещение патологических потерь через желудочно-кишечный тракт, почки, легкие, хирургические дренажи [1]. В этой ситуации состав и применение жидкостей для внутривенной инфузионной терапии должны диктоваться только *целевым* значением, требующим восполнения или коррекции в периоперационный период.

Инфузионные растворы подразделяются на кристаллоидные и коллоидные. К кристаллоидным относятся растворы сахаров (глюкозы, фруктозы) и электролитов. Они могут быть изотоническими, гипотоническими и гипертоническими по отношению к величине нормальной ос-

молярности плазмы, равной 280–290 мосмоль/л. Как известно, осмотическая активность растворов определяется осмолярностью и осмоляльностью растворов. Осмотическая концентрация является суммарной концентрацией растворенных частиц. Осмолярность раствора определяется количеством растворенных в воде частиц на литр раствора. Осмоляльность раствора определяется количеством растворенных в воде частиц, но по отношению на 1 кг воды-растворителя.

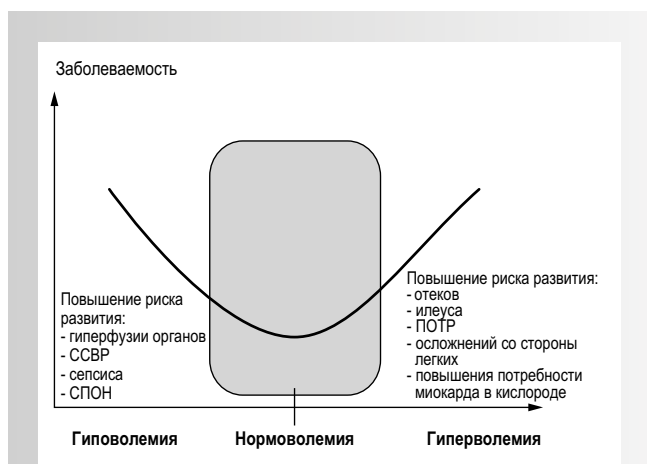
Тактика цель-ориентированной инфузионной терапии – это избегание как гиповолемии, так и перегрузки жидкостью [2, 3]. Признаки центральной гиповолемии следующие: кровопотеря или патологические потери, тахикардия, гипотензия, холодные конечности, низкое центральное венозное давление (ЦВД), пониженный сердечный выброс, низкий ударный объем, пониженная сатурация венозной крови, повышенный лактат.

Метаанализ, проведенный Согсоган с соавт. для определения стратегии периоперационной инфузионной терапии, включал в себя сведения о 3861 пациенте с «целенаправленной» («goal-directed») инфузионной терапией и 1160 пациенте с «либеральной» («liberal») тактикой инфузионной терапии при больших хирургических вмешательствах. Получены следующие результаты: у больных из «либеральной» группы имеются повышенный риск возникновения пневмонии, отека легких, увеличения «койко-дней», а также увеличения времени восстановления моторики кишечника по сравнению с группой с «целенаправленной» инфузионной терапией [4].

Рутинное использование гипоосмолярных растворов в педиатрической анестезиологии категорически противопоказано, так как влечет за собой высокий риск развития гипонатриемии и отека головного мозга [5].

Для проведения инфузионной терапии в интраоперационный период целесообразно использовать изоосмолярные сбалансированные кристаллоидные растворы, скорость введения которых в среднем должна составлять 5 мл/кг/ч, однако может зависеть от возраста (6–8 мл/кг/ч для детей до года, 4–6 мл/кг/ч для детей до 2 лет и 2–4 мл/кг/ч для детей до 11 лет).

Во время операции важно поддерживать нормоволемию и стабильную гемодинамику, доказана опасность гиповолемии, длительной артериальной



**Рис. 1.** Зависимость периперационной инфузии жидкостью и осложнений, по Bundgaard-Nielsen M. (2009) с соавт. [6]

гипотензии, гипоперфузии тканей [7]. Целевыми показателями при «цель-ориентированной» инфузионной терапии являются уровень лактата, сатурация венозной крови кислородом ( $ScvO_2$ ) и темп диуреза [8]. При появлении признаков гиповолемии необходимо корректировать ее не только переливанием коллоидных растворов, но и разумным использованием вазопрессоров, наилучшим из которых считается норадреналин [1].

Кристаллоидные растворы подразделяют на базисные (физиологические, сбалансированные) и корректирующие. Первый в истории медицины солевой раствор NaCl 0,9% (первое упоминание – 1831 г. при пандемии холеры в Европе) незаслуженно продолжает носить название «физиологического раствора». Раствор NaCl 0,9% является изотоническим раствором поваренной соли и не отвечает современному определению физиологического раствора – раствора, по своему ионному составу максимально приближенному к составу плазмы крови [9]. Современный истинный физиологический раствор должен содержать так называемый «носитель резервной щелочности». Так как 0,9%-ный NaCl содержит избыточное количество ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$ , то его применение показано только при гипонатриемии или гипохлоремии (при упорной рвоте), этот раствор является корректирующим (таблица 1). Увеличение концентрации хлора на 12 ммоль/л выше нормы приводит к снижению гломерулярной фильтрации на 20%, снижению диуреза и может быть причиной гипотензии вследствие снижения концентрации ренина [10].

Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание – бикарбонат, создают дилуционный ацидоз, поскольку инфузия подобного раствора уменьшает концентрацию  $HCO_3^-$  (буферного основания) во всем внеклеточном пространстве, тогда как парциальное давление  $CO_2$  (буферной кислоты) остается постоянным. Разбавление может быть изоволемическим (нормоволемическим), т.е.  $HCO_3^-$  теряется вместе с кровью, а восстановление крови или внеклеточного жидкостного объема до нормального происходит путем добавления раствора, не содержащего  $HCO_3^-$ , или гиперволемическим, когда внеклеточный жидкостный объем расширяется с помощью раствора без бикарбоната с возникновением гиперволемии. Резюмируя вышесказанное, дилуционный ацидоз предсказуем и определяется как ятрогенное нарушение, вызываемое разбавлением бикарбоната во всем внеклеточном пространстве, которое может быть связано с гиперхлоремией или гипохлоремией в зависимости от того, была ли гемодилюция вызвана вливанием гиперхлоремического или гипохлоремического раствора. Поскольку бикарбонат с трудом можно поддерживать в стабильном состоянии в обычных инфузионных растворах или хранить во флаконах, в большинстве растворов он был заменен так называемыми предшественниками бикарбоната. Кроме того, бикарбонат натрия нельзя использовать в инфузионных растворах, содержащих кальций, или смешивать с ними, поскольку быстро образуется осадок карбоната кальция.

Дилуционный ацидоз можно предотвратить, используя растворы носителей резервной щелочности (адекватные концентрации предшественников бикарбоната – метаболизируемых анионов для замещения  $HCO_3^-$ ). В качестве метаболизируемых оснований (носителей резервной щелочности) могут использоваться следующие анионы органических кислот: ацетат (уксусная кислота), лактат (молочная кислота), глюконат (глюкуроновая кислота), малат (яблочная кислота) и цитрат (лимонная кислота).

Если инфузионная жидкость содержит метаболизируемые анионы в концентрациях, превышающих недостаток бикарбоната, вероятным последствием будет инфузионно-индуцированный алкалоз, называемый реактивным алкалозом. Метаболический алкалоз всегда ятрогенный. Алкалоз является достаточно частым нарушением кис-

лотно-основного баланса: 66% всех нарушений кислотно-основного баланса представляют собой метаболический или сочетание метаболического и респираторного ятрогенного алкалоза.

Резюмируя вышесказанное, учитывая данные таблицы 1, единственным сбалансированным кристаллоидным раствором на данном этапе развития фармакологической индустрии из представленных является стерофундин изотонический, так как характеризуется изогидричностью ( $pH=7,38-7,42$ ), изоионичностью (поддержание концентраций катионов и анионов) и изотоничностью (285–295 мосм/л) по отношению к плазме крови.

*Что стоит запомнить!*

- Любая инфузионная жидкость, не содержащая физиологического буферного основания  $HCO_3^-$ , при введении будет создавать дилуционный ацидоз.
- Инфузия 0,9% NaCl ведет к снижению концентрации  $HCO_3^-$  и снижению  $pH$ .
- Уровень  $pH$  при этом объясняется не только наличием лактата, но и ятрогенным гиперхлоремическим ацидозом.
- Сбалансированный – значит изотоничный, изоионный, изогидричный.

К коллоидным растворам относят декстраны, желатин, крахмал, а также альбумин, протеин, плазму. Коллоиды имеют большую молекулярную массу, чем кристаллоиды, что обеспечивает их более длительное нахождение в сосудистом русле. Коллоидные растворы быстрее, чем кристаллоидные, восстанавливают плазменный объем, в связи с чем их называют плазмозаменителями. По своему гемодинамическому эффекту растворы декстрана и крахмала значительно превосходят кристаллоидные растворы. Для получения противошокового эффекта требуется значительно меньшее количество этих сред по сравнению с растворами глюкозы или электролитов. При потерях жидкостного объема, особенно при крово- и плазмпотере, эти растворы быстро увеличивают венозный приток к сердцу, наполнение полостей сердца, минутный объем сердца и стабилизируют артериальное давление. Однако коллоидные растворы быстрее, чем кристаллоидные, могут вызвать перегрузку кровообращения. В случаях острой гиповолемии и шока коллоидные растворы применяют как среды, быстро восстанавливающие внутрисосудистый объем.

Острое снижение концентрации альбумина плазмы при массивной кровопотере, сепсисе, обширных ожогах, после плазмафереза и при других состояниях приводит к уменьшению коллоидно-осмотического давления и объема плазмы. Для коррекции уровня белков плазмы применяют раствор альбумина. Растворы альбумина доступны в различных концентрациях. Недавно было изучено влияние на микроциркуляцию скелетной мускулатуры при инфузии 4% или 20% растворов альбумина по сравнению с инфузией 0,9% раствора NaCl. При введении альбумина в обеих концентрациях значительно улучшилась микрососудистая перфузия по сравнению с применением 0,9% раствора NaCl, при этом не было обнаружено никаких существенных различий между использованием 4% и 20% растворов альбумина [11].

Желатин является денатурированным белком, полученным из коллагенсодержащих тканей крупного рогатого скота после ступенчатой тепловой и химической переработки. На данный момент выделяют три основных типа продукции инфузионных сред на основе желатина (средняя молекулярная масса большинства препаратов колеблется в пределах 30 000–35 000 Да):

1. Растворы на основе оксиполижелатина – Helifundol, Helofusol;
2. Растворы на основе сукцинированного желатина – Gelofusine, Plasmion;
3. Растворы на основе желатина, приготовленного из мочевины, – Haemaccel.

Высокая аллергогенность некоторых из препаратов желатина обусловлена их недостаточной обработкой. Оптимальным считается метод «сукцинизации» препарата, то есть обработка ангидридом янтарной кислоты, при которой препарат желатина сохраняет объемный плато-эффект не менее 4 часов ОЦК при минимальной аллергогенности. Именно таким образом производится препарат желатина Гелофузин.

Отношение к гидоксиэтилкрахмалам (ГЭК) на современном этапе определяется решением Европейского медицинского агентства 2013 года о полном запрете препаратов ГЭК в странах, входящих в Евросоюз. Через несколько месяцев, учитывая возражение авторитетных экспертов, Европейское медицинское агентство допустило применение этого класса препаратов у пациентов с острой кровопотерей. Министерство здравоохранения Рос-

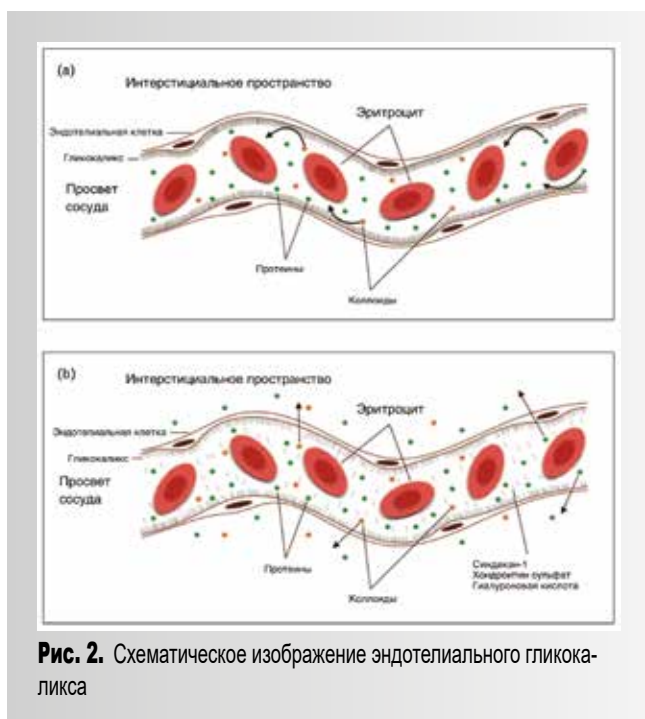
**Таблица 1.** Состав некоторых кристаллоидных растворов

Параметр	Внеклеточное пространство		Раствор					
	Интерстициальная жидкость	Плазма крови	Стерофундин изотонический	Рингер	Рингерлактат	Стерофундин Г-5	Нормофундин Г-5	NaCl 0,9%
Na ммоль/л	145	135–145	145	147	130	140	100	154
K ммоль/л	4	3.5–5.5	4	4	5	4	18	–
Ca ммоль/л	2.5	2.38–2.52	2.5	2.25	1	2.5	2	–
Mg ммоль/л	1	0.75–1.1	1	1	1	1	3	–
Cl ммоль/л	116	96–105	127	156	12	141	90	154
HCO <sub>3</sub> ммоль/л	29	24	–	–	–	–	–	–
Лактат ммоль/л	–	1–1.1	–	–	27	–	–	–
Ацетат ммоль/л	–	–	24	–	–	–	38	–
Малат ммоль/л	–	–	5	–	–	10	–	–
Глюконат ммоль/л	–	–	–	–	–	–	–	–
Глюкоза г/л	–	1	–	–	–	50	50	–
Осмолярность мОсм/л	300	300	304	309	276	299+277	253+277	308
Потенциальный избыток оснований ВЕ ммоль/л	–	– 3/+2.5	0	–24	+3	–	–	–
Расход O <sub>2</sub> (O <sub>2</sub> /л)	–	–	1.4	0	1.8	–	–	–

сии в 2014 году, также пересмотрев свои позиции по этому вопросу, принял решение о том, что препараты ГЭК применимы при острой кровопотере, если применение кристаллоидов является недостаточным [1]. Нужно учитывать тот факт, что обычно сбалансированные кристаллоиды создают 100% волемиический эффект первые 20–40 мин, но период полувыведения может продлеваться до 80 мин

при периоперационном стрессе, дегидратации, кровопотере, беременности, а также при операциях в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких. Механизм продления периода выведения кристаллоидов частично известен: вовлечение в процесс адренергических рецепторов, увеличение концентрации ренина и выброса альдостерона. В послеоперационный период время





полувыведения кристаллоидных растворов составляет 15–20 мин. Для коллоидных растворов период полувыведения составляет от 2 до 3 часов [12]. Не нужно забывать, что переливание коллоидных растворов эффективно при гиповолемии и далеко не безобидно при ее отсутствии. Существует достаточно много исследований, демонстрирующих, что при нормоволемии и гиперволемии переливание коллоидных растворов приводит к повреждению эндотелиального гликокаликса, повреждению барьерной функции эндотелия сосудов, при этом внушительная часть коллоидов уходит в интерстиций, тянет за собой жидкость, что способствует развитию отеочного синдрома. Волемиический эффект такого переливания составляет 40% [13, 14].

На люминальной поверхности эндотелия кровеносных сосудов располагается сложная и многокомпонентная, в основном углевод-белковая система, называемая гликокаликсом. Согласно концепции «двойного защитного слоя» сосудистой стенки гликокаликс предстает первым барьером, стоящим на ее защите. Благодаря своей многокомпонентности и расположению на границе системы циркуляции крови гликокаликс участвует в поддержании сосудистого гомеостаза. Осмотический градиент, формируемый гликокаликсом, регулирует транспорт воды и солей внутрь стенки сосуда.

Гликокаликс может участвовать в регуляции тонуса сосудов и кровоснабжения органов и тканей. Таким образом, гликокаликс является важной частью васкулярного барьера.

Схематическое изображение эндотелиального гликокаликса в нормальном (а) и патологическом (б) состояниях. Внутрисосудистые белки и экзогенные коллоидные растворы остаются в пределах внутрисосудистого отсека. При некоторых патологических состояниях, таких как травма, сепсис, воспаление, хирургический стресс и диабет, состояние эндотелиального гликокаликса нарушается (б), что отражается увеличением плазматических уровней Синдекана-1, хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты. В таких ситуациях молекулы эндогенных протеинов и экзогенных коллоидных растворов мигрируют в интерстициальное пространство, что приводит к увеличению объема распределения [11].

В настоящее время не разработан метод динамической оценки функционального состояния эндотелиального гликокаликса, соответственно невозможно определить наилучший способ защиты поверхностного слоя гликокаликса. Разрабатывается неинвазивная методика изучения функции сублингвального гликокаликса, которая находится в процессе клинических испытаний. Однако данные, накопленные по этому вопросу, указывают на то, что повреждения гликокаликса можно избежать, предотвращая гиповолемию и гипергликемию, а также достижением физиологических концентраций плазменных белков, особенно альбумина. Другие периоперационные вмешательства с целью защиты гликокаликса, такие как антиоксидантная терапия, применение статинов и кортикостероидов, требуют дальнейших исследований [15, 16].

Таким образом, грамотно выстроенная тактика инфузионной терапии предусматривает применение сбалансированных кристаллоидов и при необходимости коллоидных растворов, основываясь на данных мониторинга (сатурация венозной крови кислородом, лактат, темп диуреза, сердечный выброс). Такая «целенаправленная» инфузия позволяет поддерживать адекватную доставку кислорода тканям и органам, обладает протективным действием в отношении эндотелиального гликокаликса и обеспечивает режим нормоволемии в периоперационный период.

## Литература

1. *Горобец Е.С.* Периперационная инфузионная терапия: модернизация подходов, спорные вопросы и новые проблемы // Вестник интенсивной терапии, 2014; №4: 30–39.
2. *Mythen M.G., Swart M., Acheson N., Crawford R.* Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership // Perioperative Medicine, 2012, 1:2.
3. *Shepherd S.J., Pearse R.M.* Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care // Anesthesiology, 2009, 111: 649–656.
4. *Corcoran T., Rhodes J.E., Clarke S., Myles P.S., Ho K.M.* Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis // Anesth Analg. 2012 Mar;114 (3):640–51.
5. Анестезия в педиатрии. Пособие для врачей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В.И. Гордеев. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб., 2013.
6. *Bundgaard-Nielsen M., Secher N.H., Kehlet H.* «Liberal» vs. «restrictive» perioperative fluid therapy – a critical assesment of the evidence // Acta Anaesthesiol Scand 53: 843–851.
7. *Bijler J.B., van Klei W.A., Vergouwe Y., et al.* Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery // Anesthesiology 2009; 111: 1217–1226.
8. *Mayer K., Trzeciak S., Puri N.K.* Assessment of the adequacy of oxygen delivery // Curr Opin Crit Care. 2016 Oct; 22 (5):437–43.
9. *Latta T.* Relative to the treatment of the cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins // Lancet 2, 1831, pp. 274–27.
10. *Wilcox C.S., Peart W.S.* Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia // Am J PhysiolRenalPhysiol. 1987;253: F734 – F741.
11. *Zazzeron L., Gattinoni L., Caironi P.* Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients // Curr Opin Crit Care. 2016 Oct;22 (5):428–36. doi: 10.1097/MCC.0000000000000341.
12. *Hahn R.G., Lyons G.* The half-life of infusion fluids // Eur J Anaesthesiol 2016; 33: 475–482.
13. *Jacob M., Rehm M., Orth V.* Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0,4 during acute preoperative normovolemichemodilution // Anesthesist 2003; 52: 896–904.
14. *Chappell D., Jacob M., Becker B.F., et al.* Expedition glyocalyx. A newly discovered «Great Barrier Reef» // Anaesthesist. 2008 Oct; 57 (10): 959–969.
15. *Becker B.F., Chappell D., Bruegger D., Annecke T., Jacob M.* Therapeutic strategies targeting the endothelial glyocalyx: acute deficits, but great potential // Cardiovascular Research 2010; 87:300–10.
16. *Максименко А.В., Турашев А.Д.* Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения // Биоорганическая химия, 2014. Том 40. №2. С. 131–141.

## Авторы

**МАТИНЯН  
Нуне Вануниевна**

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Минздрава России

**МАРТЫНОВ  
Леонид Александрович**

Врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России