



А. В. Беляев, д. м. н., профессор /Киевская медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии/

Обоснование проблемы

Общая жидкость организма, объем которой в зависимости от возраста колеблется в пределах 60–84 % от массы тела, распределена в определенных водных пространствах (секторах). Двумя основными из них являются внеклеточный (20–44 % от массы тела в зависимости от возраста) и внутриклеточный водные секторы (примерно 40 % вне зависимости от возраста). В свою очередь, внеклеточный сектор не однородный: он состоит из внутрисосудистого (5–7 % от массы тела) и интерстициального (15–38 % от массы тела) пространств; небольшой объем внеклеточной жидкости содержится в так называемом трансклеточном секторе (1–2,3 % от массы тела — вода в составе секретов пищеварительного канала, пищеварительных и других желез, серозных оболочек, жидкость полости глаз, ликвора, синовиальная жидкость).

Объем жидкости в водных пространствах не постоянен — между секторами происходит постоянный обмен воды. Этот процесс подчиняется определенным физиологическим закономерностям. Перемещение жидкости между внеклеточным и внутриклеточным

секторами зависит от величины осмотического давления. Процесс перемещения жидкости между сосудистым и интерстициальными секторами зависит от баланса между коллоидно-осмотическим и гидростатическим давлением крови и традиционно представлен в описании Старлинга (рис. 1). По Старлингу величина коллоидно-осмотического давления крови, которое формируется белками крови, на уровне артериолярного отдела сосудистого сектора меньше величины гидростатического давления крови, которое зависит от деятельности сердца. А поскольку вектор гидростатического давления крови направлен из сосудистого сектора в интерстициальное пространство, и гидростатическое давление превышает коллоидно-осмотическое, то здесь преобладают процессы фильтрации жидкости из сосудистого сектора в интерстициальное пространство. Но по мере перемещения жидкости по капиллярному отделу сосудистого сектора происходит уменьшение величины гидростатического давления из-за расходования его на преодоление сопротивления, тогда как величина коллоидно-осмотического давления остается неизменной. В силу этого на уровне веноулярного отдела

сосудистого сектора величина коллоидно-осмотического давления крови превышает гидростатическое давление, и результирующий вектор баланса давлений направлен из интерстициального сектора в сосудистый, и в этом отделе сосудистого русла процессы реабсорбции из интерстиция преобладают над процессами фильтрации. Часть жидкости, не реабсорбированной в венозном отделе, возвращается в сосудистое русло из интерстициального пространства путем лимфатического дренажа.

Знание этих закономерностей перемещения жидкости между водными пространствами важно как минимум по двум причинам. Во-первых, разным патологическим состояниям присущи свои закономерности перемещения жидкости между секторами. Во-вторых, разные инфузионные среды по-разному распределяются в водных пространствах организма. Таким образом, зная первое и второе, можно обеспечивать целенаправленную, патогенетически и фармакологически обоснованную коррекцию нарушений водного обмена.

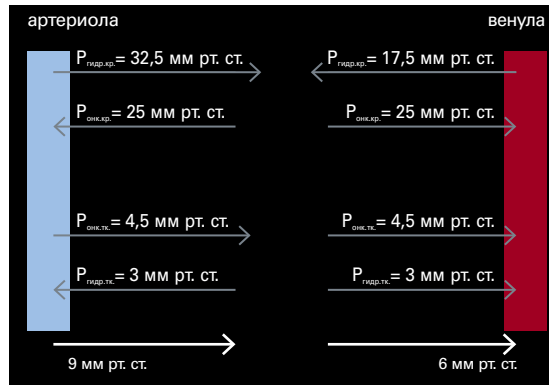
Распределение инфузионных препаратов у человека в нормальном, физиологическом состоянии представлено в

Препарат	Внутрисосудистый объем, мл	Интерстициальный объем, мл	Внутриклеточный объем, мл
Глюкоза	85	255	660
Раствор Рингера, раствор натрия хлорида 0,9 %	275	825	-100
Альбумин	500	500	0
Гипертонический раствор натрия хлорида	990	2690	-2950

Распределение инфузионных сред в различных водных пространствах организма после введения 1000 мл (цит. по [1])

таблице [26]. Коллоидные инфузионные среды (естественные — это препараты альбумина, синтетические — декстраны, гидроксипропилкрахмалы, производные желатин), которые представляют собой высокомолекулярные коллоидные вещества, увеличивают коллоидно-осмотическое давление крови и тем самым смещают фильтрационно-реабсорбционные взаимоотношения на уровне артериолы и вены в сторону фильтрации. В силу этого объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается не только за счет объема вводимого препарата, а и за счет “привлечения” жидкости из интерстициального сектора (волюморегулирующий эффект). Кристаллоидные растворы равномерно распределяются во внеклеточном пространстве; они не поступают во внутриклеточное пространство, так как клеточная мембрана за счет функционирования специализированных мембранных ферментов непроницаема для ионов натрия. Поскольку объем внутрисосудистого сектора составляет всего лишь около 1/3 от объема внеклеточного, тогда как остальные 2/3 — это интерстициальный сектор, то в физиологических условиях 2/3 вводимых внутривенно кристаллоидных растворов распределяется в интерстициальное пространство.

Общепринято, что при инфузионной терапии больного в критическом состоянии основное внимание врача должно быть сконцентрировано на сосудистом секторе. С одной стороны, это обусловлено тем, что от ОЦК зависят сердечный выброс и состояние микроциркуляции, а от этого, в свою очередь, — доставка кислорода к органам и тканям и удаление из них метаболитов. С другой стороны, именно гипоксия является одним из универсальных механизмов, приводящих к гибели пациентов в критическом состоянии. Но во многих случаях инфузионная терапия, ликвидировав гиповолемию и нарушение доставки кислорода, сопровождается образованием отеков (избыток жидкости в интерстициальном водном секторе), что может вести к системной гипоксии органов и систем за счет возникнове-



ния респираторного дистресс-синдрома, в некоторых случаях — увеличения расстояния для диффузии кислорода к клетке из сосуда. Возникновение отека также ведет к нарушению структуры органа и может сопровождаться недостаточностью его функции. Отек интерстициального пространства является как клиническим эквивалентом, так и одной из причин развития полиорганной недостаточности у пациентов отделения интенсивной терапии. Поэтому при проведении инфузионной терапии внимание должно быть уделено не только сосудистому сектору, но и интерстициальному пространству. В силу этого понимание механизмов обмена жидкости между сосудистым и интерстициальными секторами, традиционно представленное в работах Старлинга, привлекает к себе особое внимание.

Безусловно, сведение вышеприведенных представлений Старлинга об обмене жидкости между сосудистым и интерстициальными секторами только лишь к изменениям двух типов давлений (гидростатического и онкотического давления крови) является методологическим упрощением, позволяющим охарактеризовать ведущие закономерности перемещения жидкости. В действительности, в соответствии с теорией Старлинга, перемещение жидкости зависит от баланса градиента гидростатического давления и градиента онкотического давления (рис. 1). Под градиентом в данном случае подразумевается сумма величин противоположно направленных векторов гидростатического давления

крови и гидростатического давления ткани (последним, в силу его небольшой величины, для иллюстрации общих закономерностей часто пренебрегают), а также сумма величин онкотического давления крови и онкотического давления тканей (последнее также невелико). Если переходить к несвойственной для медицинской практики математической характеристике процессов, то представления Старлинга характеризуются следующим соотношением:

$$J_{\nu/A} = L_p [P_c - P_i - \delta(\pi_c - \pi_i)],$$

где $J_{\nu/A}$ — объем жидкости, фильтруемый через капиллярную стенку на единицу площади, L_p — гидравлическая проницаемость капиллярной стенки, δ — коэффициент онкотического отражения, P_c и π_c — значения гидростатического и коллоидно-онкотического давлений крови капилляра соответственно, P_i и π_i — значения гидростатического и коллоидно-онкотического давлений интерстиция [30].

Полноформатное представление Старлинга позволяет выделить основные патогенетические причины образования отеков.

1. Увеличение градиента гидростатического давления на уровне артериолы-интерстиций, в силу чего жидкость в большем, чем обычно, количестве фильтруется из сосудистого пространства в интерстициальное. В свою очередь, это может быть связано или с увеличением гидростатического давления в артериоле (например, при гиперволемии, артериальной вазодилатации, венозной обструкции), или с уменьшением гидростатического давле-

Рис. 1
Обмен жидкости между сосудистым и интерстициальными секторами: $P_{гидр.кр.}$ — гидростатическое давление крови; $P_{онк.кр.}$ — онкотическое давление крови; $P_{гидр.тк.}$ — гидростатическое давление тканей; $P_{онк.тк.}$ — онкотическое давление тканей

ния в интерстиции (например, при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с отрицательным давлением на выдохе).

2. Уменьшение градиента онкотического давления на уровне венула-интерстиций, в силу чего жидкость в меньшем, чем обычно, количестве реабсорбируется из интерстициального пространства в сосудистое. Это, в свою очередь, может быть обусловлено или уменьшением онкотического давления крови (например, при гипопротеинемии, дилуции кристаллоидами), или увеличением онкотического давления в интерстиции.
3. Повышение сосудистой проницаемости.
4. Блокада лимфооттока (например, при метастазах в лимфатическую систему) [18].

Общепринята точка зрения, что основным механизмом формирования отеков у больных в критическом состоянии является повышенная проницаемость сосудистой стенки. Но если исходить из представлений Старлинга, ставших к настоящему времени классическими, то можно теоретически доказать, что такой отечный синдром не должен представлять никакой клинической значимости. Действительно, если ведущей причиной отечного синдрома является повышенная сосудистая проницаемость, то чем меньше молекулярная масса инфузионного раствора, тем большее его количество распределится в интерстициальное пространство и меньше задержится в сосудистом секторе. Среди инфузионных сред наименьшей молекулярной массой обладают кристаллоидные растворы. Следовательно, вероятность формирования и степень отеков при использовании для ликвидации гиповолемии кристаллоидных инфузионных сред будут выражены больше, чем при использовании коллоидных растворов или сочетания кристаллоидных и коллоидных препаратов. Это соответствует тому, что часто наблюдается в клинике у пациента в критическом состоянии. Но накопление кристаллоидного препарата в интерстиции означает увеличение в этом секторе гидростатического давления (например, исходное гидростатическое давление крови — 32,5 мм рт. ст., гидростатическое давление тканей — 3 мм рт. ст., исходный градиент давления $(32,5 - 3) = 29,5$ мм рт. ст.; после проведения инфузионной терапии и формирования отеков гидростатиче-

ское давление крови — 32,5 мм рт. ст., гидростатическое давление тканей увеличилось до 10 мм рт. ст., тогда градиент давления составляет $(32,5 - 10) = 22,5$ мм рт. ст.). Следовательно, в таком случае градиент гидростатического давления на уровне артериола-интерстиций по мере формирования отечного синдрома уменьшается, и отек должен во времени самоограничиваться. Более того, отек должен саморазрешаться. Последнее доказывается тем, что накопление кристаллоидного препарата в интерстиции ведет к дилуции содержащихся здесь белков. Вследствие этого величина онкотического давления тканей уменьшается, но это же ведет к увеличению градиента онкотического давления на уровне венула-интерстиций, и жидкость в большем, чем обычно, количестве покидает интерстициальное пространство и возвращается в сосудистый сектор (например, онкотическое давление тканей уменьшилось в результате инфузионной терапии с 4,5 до 1,5 мм рт. ст., следовательно градиент онкотического давления увеличился с 20,5 $(25 - 4,5)$ мм рт. ст. до 23,5 $(25 - 1,5)$ мм рт. ст.).

Дополнительным механизмом возврата жидкости из интерстициального сектора в сосудистое русло является дренирование лимфатической системой, что также обеспечивает быструю самоликвидацию отеков. Но у реальных больных в части случаев сформировавшиеся в результате инфузионной терапии отеки не исчезают в течение суток, а сохраняются длительное время, в некоторых случаях — даже прогрессируют. Следовательно, возникает противоречие между представлениями Старлинга, сформулированными для нормальных физиологических условий, и реальной клинической практикой в отделении интенсивной терапии.

Косвенным подтверждением того, что представления Старлинга не могут объяснить всего многообразия механизмов формирования отеков у больных в критическом состоянии, являются данные мета-анализов сравнительных исследований эффективности использования для коррекции гиповолемии кристаллоидных и коллоидных растворов, в результате которых доказать неприемлемость кристаллоидных растворов для коррекции гиповолемии не удалось [4, 9, 42, 46]. Отсутствие возможности научно обосновать предпочтение при выборе между кристаллоидными и коллоидными соедине-

ниями для ликвидации гиповолемии у больного в критическом состоянии получило емкое наименование “кристаллоидно-коллоидная дилемма”.

Еще одним косвенным подтверждением того, что обмен жидкости между сосудистым и интерстициальным сектором при критических состояниях гораздо сложнее, чем простое суммирование величин давлений в терминальном отделе сосудистого сектора, является структура интерстициального пространства. Традиционные представления о “рыхлости” интерстициального пространства и его повышенной гидрофильности у клинициста складываются на основании наблюдаемой “легкости” формирования видимых отеков подкожной клетчатки у больных в отделении интенсивной терапии и экстраполирования этих данных на состояние интерстициального сектора в целом. В действительности же интерстициальное пространство в физиологических условиях малорастяжимо, более того — гидрофобно. Оно представляет собой не “пустоту”, а состоит из коллагенового матрикса, который заполнен плотно прилегающими друг к другу протеогликановыми филаментами. Такая структура препятствует свободному перемещению в ней жидкости. Вещества перемещаются в интерстиции не с током жидкости, а путем диффузии, что обеспечивается разницей концентраций молекул. В интерстиции есть небольшие “ручейки” для перемещения жидкости, но их объем составляет не более 1 % от объема интерстициального пространства [18].

Таким образом, повышенная проницаемость сосудистой стенки и представления Старлинга не могут объяснить механизмы формирования избытка жидкости в интерстициальном пространстве и возникновение отеков у больных в критическом состоянии. Такой вывод является принципиально важным, так как в большинстве случаев тактика инфузионной терапии у больных в критическом состоянии, а также тактика ведения пациента с отечным синдромом строится именно в соответствии с теорией Старлинга. Представления Старлинга были сформулированы применительно к нормальному, физиологическому состоянию. Очевидно, что с позиций водного обмена есть необходимость выделения среди больных в критическом состоянии как минимум двух категорий: у одних пациентов обмен жидкости подчиняется закономернос-

тям Старлінга, у других — появляються нові зв'язки патогенеза. Для означення цього явлення у другій категорії пацієнтів з доповнителними закономірностями обміну жидкості між судинистим і інтерстиціальним водними пространствами в настящее время предложено термін “синдром капілярної утечки” [7, 18, 30].

Патогенез

Двома основними структурно-функціональними образованиями, з котрими зв'язан патогенез синдрому капілярної утечки, являються лейкоцити і ендотелій судин (рис. 2). В фізіологічних умовах лейкоцит практично не контактує з судинистим ендотелієм. Це обумовлено функціонуванням як мінімум трьох механізмів.

1. Очєнь велика швидкість переміщення лейкоцита всередині кровотоку, обмежуюча контакт форменого елемента з ендотелієм.

2. Виділення неактивованим ендотелієм певної кількості оксиду азоту (NO), відштовхуючого лейкоцит.

3. Виділення неактивованим ендотелієм Fas-ліганда, котрий забезпечує апоптоз лейкоцита без виділення ім біологічно активних речовин.

При синдромі системного запального відгуку (systemic inflammatory response syndrome), являючись інтегральною частиною будь-якого критичного стану, вне зависимости от причини його виникнення, накопуються медиатори запалення, котрі діють на лейкоцити і на ендотелій судинної стінки. Наслідком являються їх структурно-функціональні зміни, котрі можна охарактеризувати наступними послідовними стадіями.

Перша стадія — стадія скочення (rolling-effect). На цій стадії активовані медиатори запалення ендотелію виділяють біологічно активні речовини (E-селектини), котрі уповільнюють швидкість переміщення лейкоцита в кровотоку, і

он починає певним чином “крутитися” біля такого ендотелію.

Друга стадія — стадія ущільнення (sticking-effect). На цій стадії за рахунок взаємодії молекул міжклітинного контакту ICAM-1 і VCAM-1, виділяються активованим ендотелієм, со своїми контр-молекулами β_2 -інтегринами на активованих при синдромі системного запального відгуку лейкоцитах останні щільно прилипають до ендотелію.

Третя стадія — стадія трансміграції. На цьому етапі лейкоцит переміщується в субендотеліальні структури і виділяє тут біологічно активні речовини, котрі мають захисну функцію: вони елімінують той агент, котрий став причиною синдрому системного запального відгуку.

Підтверджує біологічну значимість процесів взаємодії активованого ендотелію судин і лейкоцитів те, що при стані лейкоцитарної неспроможності до трансміграції в субендотеліальні структури (LAD, leukocyte adhesion deficiency) людина гине від інфекційних

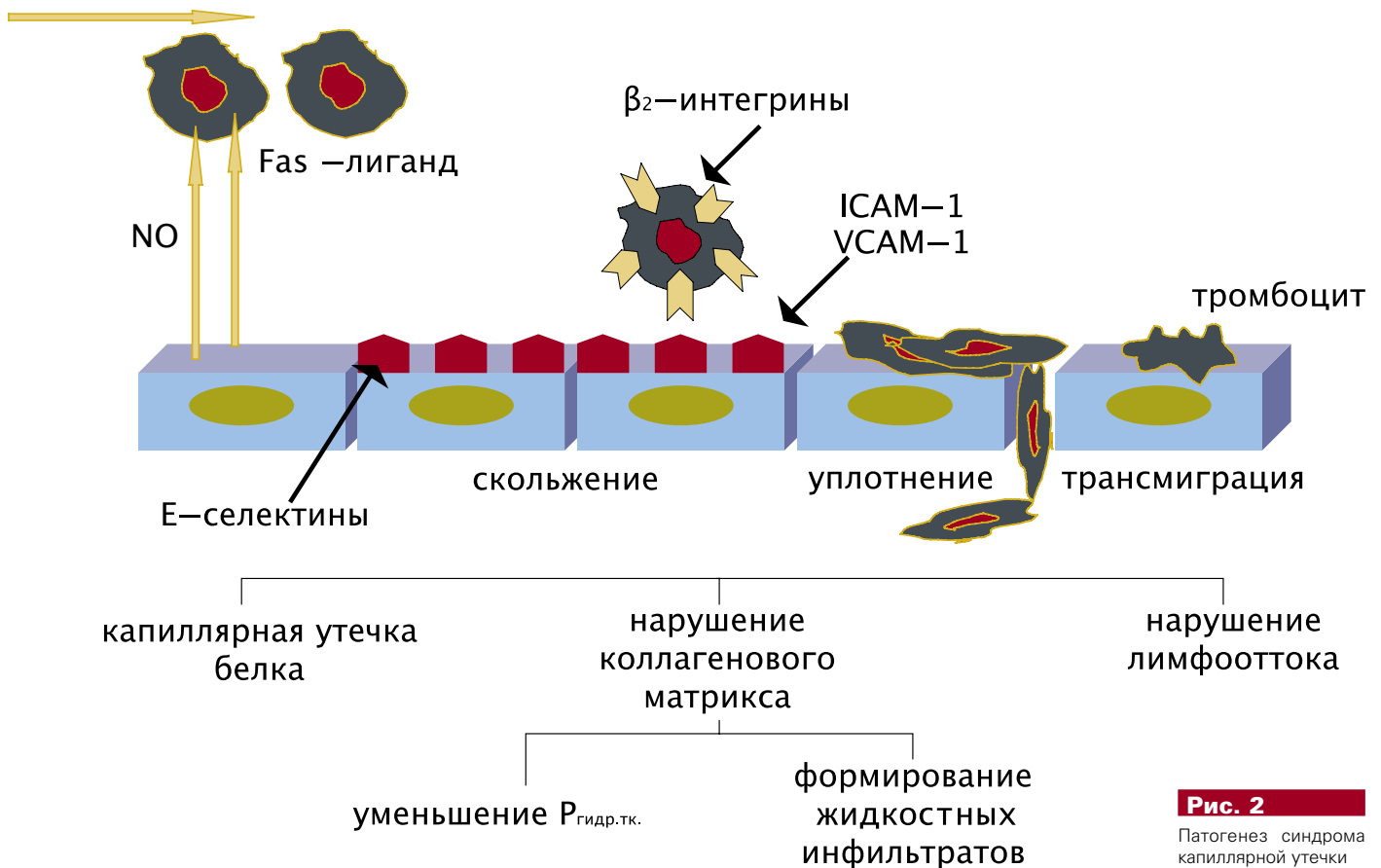


Рис. 2
Патогенез синдрому капілярної утечки

заболеваний. Но биологически активные вещества, выделяемые активированными лейкоцитами, меняют структуру и функцию эндотелия и интерстиция. Более того, при синдроме системного воспалительного ответа такой процесс носит системный характер. Нарушение структуры и функции эндотелия и интерстиция при этом характеризуются следующим.

1. Повышается сосудистая проницаемость для содержащей белок жидкости (то есть по своему патогенезу синдром капиллярной утечки — это синдром белковой капиллярной утечки).
2. Нарушается структура коллагенового матрикса, вследствие чего уменьшается величина гидростатического давления тканей, и интерстиций постоянно накапливает в себе жидкость. Более того, эта жидкость не является “свободной”, она формирует жидкостные инфильтраты (подтверждается это тем, что при нанесении прокола или разреза кожи больному с капиллярной утечкой жидкость из прокола не выделяется). И повлиять на такие инфильтраты простым манипулированием давлением, составляющими основу представлений Старлинга (например, увеличением онкотического давления крови, применением салуретиков), не представляется возможным — необходимы новые подходы к терапии. Таким образом, вследствие нарушения структуры коллагенового матрикса интерстиций начинает функционировать, как “губка”, накапливая в себе жидкость, а за счет образования жидкостных инфильтратов такая “губка” еще и функционирует в соответствии с принципом “всех впускать, никого не выпускать”.
3. Повреждаются структура и функция лимфатической системы, что является дополнительным механизмом нарушения эвакуации жидкости из интерстиция в сосудистый сектор [7, 14, 18, 30].

Составным звеном патогенеза синдрома капиллярной утечки является капиллярная утечка белка. Косвенно подтверждает это мета-анализ использования в клинической практике альбумина, выполненный исследователями Кохрэйновской аналитической группы в 1998 г. [11]. В мета-анализ были включены данные 32 рандомизированных исследований (1485 больных) эффективности использования альбумина при гиповолемии, ожогах, гипоаль-

буминемии. В результате выявлено, что применение альбумина увеличивает вероятность летального исхода на 6 %, то есть препарат вызывает дополнительный летальный исход у каждого 17-го больного в критическом состоянии. Полученные данные были подвергнуты ожесточенной критике. Позже был выполнен еще один мета-анализ M. M. Wilkes, R. J. Navickis (2001) [49], в который уже были включены данные 55 рандомизированных исследований эффективности применения альбумина при операциях, травмах, ожогах, гипоальбуминемии. Его результаты, как и критический обзор I. von Hoegen, C. Waller (2001) [47], не подтвердили выводы исходного мета-анализа. Последние авторы проанализировали сообщения о применении альбумина с терапевтической целью на протяжении 1990–1997 гг. с точки зрения серьезных побочных реакций. Суммарно анализ коснулся применения $3,82 \times 10^6$ кг препарата. Авторы сделали вывод, что смертельных исходов, вероятно связанных с его применением, зарегистрировано не было; применение альбумина безопасно в клинической практике. Противоречивость результатов анализа использования альбумина послужила основанием для возникновения нового теоретического парадокса: сложности обоснования выбора между различными коллоидными соединениями, что по аналогии с “кристаллоидно-коллоидной дилеммой” получило название “коллоидно-коллоидная дилемма”. Интерес сместился в сторону последней.

Хотя исходный мета-анализ использования альбумина, в котором зафиксирована возможность побочных последствий применения препарата, не был подтвержден последующими исследованиями, о том, что синдром капиллярной утечки является очевидностью, свидетельствуют две группы данных. Во-первых, это результаты анализа колебания концентрации альбумина в плазме у больных в критическом состоянии. При травмах и инфекционных процессах концентрация альбумина в плазме на протяжении 3–7 дней обычно уменьшается на 10–15 г/л. Поскольку период полужизни альбумина больше и составляет около 20 дней, то одной из причин такого уменьшения концентрации альбумина у больных в критическом состоянии является перераспределение альбумина в интерстициальное пространство [23]. Во-вторых, это результаты

использования альбумина для коррекции гипопротейнемии уже на фоне восстановленного ОЦК. В таких исследованиях проведено сопоставление двух групп больных: в одной из них альбумин для коррекции гипопротейнемии применялся, в другой — нет. В итоге не выявлено разницы в результатах лечения и вероятности смертельного исхода [19, 21, 41].

Вышеприведенные результаты анализа использования альбумина требуют дополнительных комментариев.

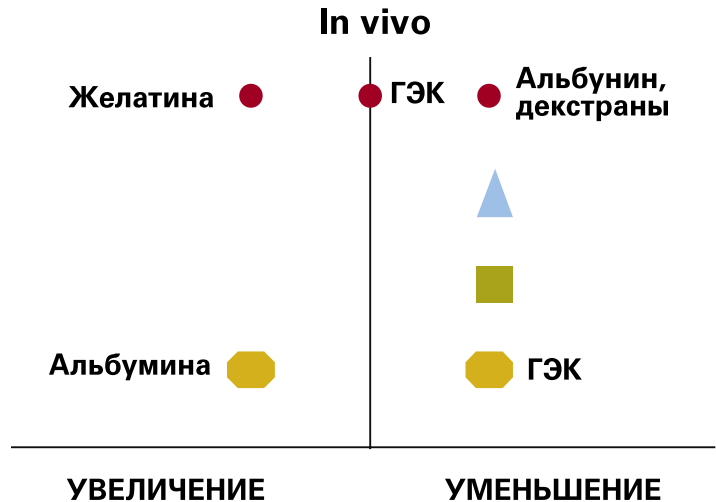
1. Из естественных коллоидных растворов для коррекции гиповолемии и гипопротейнемии за рубежом используется именно альбумин. Свежезамороженная плазма содержит факторы свертывания крови, не содержит большого количества альбумина, поэтому рекомендована лишь для коррекции отдельных отклонений в системе свертывания крови. В странах бывшего Советского Союза свежезамороженная плазма неправомерно применяется для коррекции и гиповолемии, и гипопротейнемии. Вероятнее всего, результаты использования альбумина для коррекции гиповолемии могут быть экстраполированы и на практику использования свежезамороженной плазмы.
2. Введение альбумина кроме отрицательных может сопровождаться множеством позитивных изменений в организме [7]. Поэтому вышеприведенные результаты исследования препарата не являются иллюстрацией необходимости изъятия альбумина из клинической практики, а подтверждают существование феномена капиллярной утечки и обосновывают необходимость дальнейшей разработки тактики дифференцированного выбора коллоидных соединений в различных клинических ситуациях. При этом общество в целом в первую очередь будет заинтересовано в сужении показаний к использованию естественных коллоидных препаратов в силу возможности трансмиссии инфекционных агентов и других трансфузионных реакций, а также в связи с их дороговизной, и расширением показаний к применению синтетических коллоидных препаратов.
3. Результаты мета-анализов, которые послужили толчком для возникновения кристаллоидно-коллоидной и коллоидно-коллоидной дилеммы, могут быть лишь косвенным доказа-

зательством в дискусии, поскольку сама методология выполнения анализов была не совершенной. Подтверждается это следующими основными тезисами. В мета-анализы включены результаты исследований различных категорий больных (с политравмой, ожогами, послеоперационных и др.) и на разных стадиях заболевания, которые в силу различных закономерностей нарушения водного обмена мало сравнимы между собой. В анализы включены результаты исследований более 15–20-летней давности, а принципы интенсивной терапии тогда несколько отличались от тех, которые имеют место в настоящее время. При этом основные успехи в интенсивной терапии были достигнуты именно в последние годы, а критерии сепсиса (одна из частых причин синдрома капиллярной утечки) были разработаны лишь в 1991 г. В исследованиях использованы разные коллоидные вещества, которые с фармакологической точки зрения действительно объединяются в единую группу коллоидных соединений, а с другой стороны — являются разными препаратами. В исходных базовых исследованиях, вошедших в мета-анализы, были использованы разные методологические подходы к инфузионной терапии: в одних случаях — фиксированные объемы инфузионных сред, в других — определение индивидуальной потребности в препарате на основе клинических параметров, в третьих — по данным инструментальных исследований. Наконец, анализ смертельного исхода, являющегося основным конечно анализируемым параметром мета-анализа, не преследовался ни в одном из базовых рандомизированных исследований [7, 14].

Приведенные факты методологического несовершенства мета-анализов использования инфузионных препаратов являются иллюстрацией того, что несмотря на происходящие значимые изменения в медицине с началом внедрения концепции доказательной медицины, таким подходом для анализа явлений необходимо пользоваться корректно.

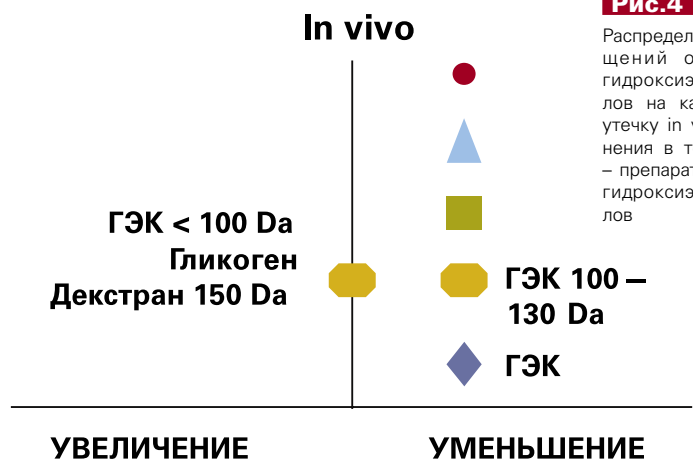
Таким образом, мета-анализы на основе ранее проведенных исследований вряд ли смогут окончательно разрешить проблемные вопросы выбора инфузионных сред. Поэтому в будущем требуется выполнение хорошо спланированного многоцентрового рандомизированного исследования. На данном же этапе необходим корректный анализ выбора инфузионных сред для решения каких-то конкретных задач. Необходимость корректного анализа в противовес зачастую используемой практике, когда какое-то одно исследование использования коллоидного соединения выделяется из общей массы подобных и преподносится как референтное, особенно актуальна после выявленных побочных эффектов альбумина.

Проиллюстрировать эту ситуацию могут следующие данные, которые в последние годы мягко



- Holbeck S., Grande P. O. *Crit. Care Med.* – 2000. – 28: 1089–1095 (41)
- ▲ Oz M.C. et al. *Microvasc. Res.* – 1995. – 50: 71–79 (44)
- Oz M. C. et al. *Am. J. Surg.* – 1991. – 162: 59–62 (42)
- Zikira B. A. et al. *Arch. Surg.* – 1990. – 125: 930–934 (43)

Рис.3
Распределение сообщений о влиянии гидроксиэтилкрахмалов на капиллярную утечку in vitro (объяснения в тексте): ГЭК – препарат из группы гидроксиэтилкрахмалов



- Hakaim A. G. et al. *J. Trauma.* – 1994. – 37: 18–21 (46)
- ▲ Moriasaki H. et al. *J. Appl. Physiol.* – 1994. – 77: 1507–1518 (48)
- Webb A. R. *Crit. Care Med.* – 1991. – 19: 409–416 (47)
- Zikira B. A. et al. *Crit. Care Med.* – 1989. – 17: 1306–1309 (45)
- ◆ Finch J. S. et al. *Crit. Care Med.* – 1983. – 11: 267–270 (49)

Рис.4
Распределение сообщений о влиянии гидроксиэтилкрахмалов на капиллярную утечку in vivo (объяснения в тексте): ГЭК – препарат из группы гидроксиэтилкрахмалов

называют “конфликт интересов”. Ежегодно во всем мире используется 300–400 т альбумина, только в США и Европе — по 100 т. Этому соответствует 4 млн флаконов 5 % альбумина объемом 500 мл или 4 млн флаконов 25 % альбумина объемом 100 мл [7]. В большинстве стационаров зарубежных стран затраты на приобретение альбумина доходят до 30 % бюджета, выделяемого на приобретение препаратов [2]. Сокращение использования альбумина только лишь в небольшом 7-коечном отделении интенсивной терапии одного из госпиталей США привело к ежемесячной экономии 7000 долларов [22]. Сокращение использования альбумина с распространением применения синтетических коллоидов в США приведет к экономии около 300 млн долларов ежегодно [33]. Финансирование интернациональных программ по промоции альбумина производителями препаратов плазмы составило 1,4 млн британских фунтов стерлингов [50].

Клинические эквиваленты,

критерии диагностики

Клинические проявления синдрома капиллярной утечки в интенсивной терапии встречаются достаточно часто. Это гиповолемия, гемодинамическая нестабильность, гипопроteinемия, несмотря на адекватную клинической ситуации инфузионную терапию [30]; респираторный дистресс-синдром у взрослых, отек легких; отек и набухание головного мозга; отек кишечника; отек миокарда; отек подкожной клетчатки [26]. Данная клиника является проявлением скопления жидкости в интерстициальном пространстве органа. При этом степень предрасположенности к проникновению в интерстициальное пространство жидкости при капиллярной утечке не одинакова для разных органов, что может определять разнородность клинической картины синдрома у разных пациентов. В соответствии с данными А. А. van Lambalgen и соавторов (1987) [45], по степени уменьшения способности накапливать жидкость органы можно расположить в следующий ряд: кожа, толстая кишка, скелетные мышцы, желудок, поджелудочная железа, диафрагма. Поступающая в интерстиций жидкость не просто скапливается между структурными его компонентами, а является одной из

причин нарушения нормальной структуры органа. Это ведет к нарушению функции органа [18]. Чем длительнее отек, тем в большей степени выражены деструктивные процессы и медленнее разрешается отек в случае благоприятного течения заболевания. Мобилизация жидкости из интерстиция зависит также от возраста: она замедлена у пациентов старше 60 лет [8, 18].

Клинические проявления синдрома капиллярной утечки малоспецифичны, поэтому их лучше объединять в категорию “клинические эквиваленты”. В то же время диагноз синдрома имеет важное значение, поскольку требует модификации интенсивной терапии. Некоторую помощь в верификации диагноза синдрома капиллярной утечки может оказать анализ динамики клиники. Водный обмен у пациентов в критическом состоянии обычно меняется стадийно: 1-я стадия — гиповолемия и дегидратация; 2-я стадия — ликвидация гиповолемии и формирование избытка жидкости в интерстиции в результате инфузионной терапии; 3-я стадия — нормализация взаимоотношений между сосудистым и интерстициальными секторами [1]. Степень избытка жидкости в интерстиции на 2-й стадии зависит от качественного состава инфузии (коллоидные, кристаллоидные препараты, их сочетание, гипертонический раствор натрия хлорида), но длительность ее течения зависит от длительности и степени накопления медиаторов при синдроме системного воспалительного ответа. То есть, если у пациента в течение нескольких суток, несмотря на правильно спланированную инфузионную терапию, сохраняются клинические эквиваленты синдрома капиллярной утечки, то с большой вероятностью у больного действительно имеет место синдром капиллярной утечки.

Учитывая значение диагноза синдрома капиллярной утечки, предпринимаются попытки разработать критерии диагностики. В настоящее время предложены следующие критерии или методы, с помощью которых можно поставить диагноз “синдром капиллярной утечки”:

- ▶ некардиогенный генерализованный отек и нестабильность гемодинамики [43];
- ▶ увеличение массы тела более чем на 3 % в течение 24 ч, сопровождающееся генерализованным отеком [34];
- ▶ по скорости экскреции альбумина с мочой в течение времени [3];

- ▶ зарегистрировав объем внеклеточной жидкости с помощью биоимпедансного анализа и учета ответной реакции на введение гиперонкотического раствора [31];

- ▶ путем определения давления заклинивания в легочных капиллярах с компьютерным расчетом венозной гиперемии по данным плетизмографии [10];

- ▶ с помощью неинвазивного двойного радионуклидного метода анализа сосудистой проницаемости легких с использованием циркулирующих Ga^{67} -трансферрина и Tc^{99m} -эритроцитов [38];

- ▶ методом регистрации скорости транскапиллярной утечки I^{125} -альбумина [29];

- ▶ одновременным определением объема распределения индоцианового зеленого и глюкозы и расчетом на основании этого капиллярной утечки [27].

Если не учитывать в представленном перечне первые два критерия, которые в большей степени являются клиническими эквивалентами, то с точки зрения выполнимости в реальных клинических условиях интерес представляет определение скорости экскреции альбумина с мочой, использованное К. Р. Alison и соавторами (1999) [3]. Физиологическим обоснованием возможности применения такого критерия является то, что белок даже в естественных, физиологических условиях фильтруется в каналец нефрона. Но физиологические переносчики, которые обеспечивают реабсорбцию протеина из канальца, исходно уже полностью “сатурированы” белком. Таким образом, если альбумин начинает выявляться в моче, то это может быть отражением повышенной сосудистой проницаемости сосудов нефрона при синдроме капиллярной утечки. Возможно, существует и высокая вероятность ложно-положительно-го заключения на основании следующего признака: в какой-то степени появление белка в моче может отражать не только и не столько повреждение сосудов, сколько повреждение медиаторами канальца и переносчиков белка. В настоящее время в нашей клинике проводятся исследования для уточнения нашего эмпирического наблюдения, в соответствии с которым признаком капиллярной утечки у детей могут быть сосудистые инфильтраты, выявляемые при ультразвуковом исследовании печени.

Принципы терапии

К настоящему времени предложены следующие принципы терапии синдрома капиллярной утечки.

1. Ликвидация причины синдрома системного воспалительного ответа: дренирование очага инфекции, иссечение некротических тканей, адекватная антибактериальная терапия и т. д.
2. Терапия антимедиаторами синдрома системного воспалительного ответа.
3. Стабилизация эндотелия кортикостероидами.
4. Применение рекомбинантного активированного протеина С и антитромбина-III.
5. Модификация инфузионной терапии: а) применение гипертонического раствора натрия хлорида в сочетании с коллоидными соединениями; б) исключение коллоидных соединений с низкой молекулярной массой (альбумин, препараты желатины); в) использование крупномолекулярных коллоидных препаратов и препаратов с доказанным влиянием на капиллярную утечку — гидроксизтилкрахмалов (Рефортан, Стабизол и др.) [1, 5, 7, 30].

Основой терапии при синдроме капиллярной утечки является купирование причины его возникновения — синдрома системного воспалительного ответа, сопровождающегося накоплением медиаторов воспаления. При этом капиллярная утечка, с одной стороны, является следствием синдрома системного воспалительного ответа, с другой — его клиническим эквивалентом. То есть, по динамике отечного синдрома можно судить об адекватности терапии самого синдрома системного воспалительного ответа. Например, одним из признаков правильного подбора антибактериальных препаратов при тяжелом течении пневмонии может быть регистрируемое при внешнем осмотре разрешение отеков [1].

Купирование синдрома системного воспалительного ответа как причины капиллярной утечки антимедиаторами является в настоящее время экспериментальным подходом, который или тестируется у экспериментальных животных, или проходит клинические исследования применительно к отдельным препаратам. Так, в исследовании у крыс показано, что антитела к IL-1, IL-6, TNF- α уменьшают капиллярную

проницаемость [39]; у мышей ангиопоэтин-1 блокирует капиллярную утечку, вызванную сосудистым эндотелиальным фактором роста [44]; антагонист рецептора эндотелина А уменьшает капиллярную проницаемость на модели панкреатита у крыс [15, 16]; ингибитор С1 в момент ожога уменьшает отек и органную дисфункцию [37]; антитела к сериновой протеазе и β_2 -интегринам при нейтрофильной активации уменьшают капиллярную проницаемость эндотелиальных клеток в монокультуре [20]. В клинических исследованиях тестируется способность блокады β_2 -интегринов лейкоцитов уменьшать степень поражения при синдроме ишемии-реперфузии и степень полиорганной недостаточности [40].

Применение кортикостероидов, несмотря на привлекательность принципа стабилизации мембран клеток, оказывается неэффективным при синдроме капиллярной утечки, во всяком случае при сепсисе [13, 18, 28]. Концепция относительной глюкокортикоидной недостаточности и возможность использования малых доз глюкокортикоидов при инфекционно-токсическом шоке для уменьшения вероятности летального исхода выходит за рамки данного сообщения.

Рекомбинантный активированный протеин С и антитромбин-III могут оказывать позитивный эффект не за счет влияния на систему свертывания крови, а выступая в качестве антиметаболитов при синдроме системного воспалительного ответа [7, 18]. Такой подход требует дальнейшего тестирования, хотя является дорогостоящим даже для отделений интенсивной терапии хорошо развитых стран мира.

Ликвидация причины синдрома системного воспалительного ответа и модификация инфузионной терапии (применение гипертонического раствора; исключение коллоидных соединений с низкой молекулярной массой — альбумина, препаратов желатины; применение гидроксизтилкрахмалов) являются теми подходами, которые сегодня реально могут использоваться в клинике. При этом применение гипертонического раствора натрия хлорида значимо именно на этапе восполнения дефицита жидкости в организме при исходной дегидратации и гиповолемии. В подобных случаях гипертонический раствор уменьшает степень накопления избытка жидкости в интерстициальном пространстве. Такой эффект препарата связан с увеличением осмотического давления

крови и следующими опосредованными реакциями за счет влияния на осмо-рецепторы: улучшение кровоснабжения почек, увеличение темпа диуреза [1]. На этапе уже сформированного отека увеличение осмолярности крови гипертоническим раствором натрия хлорида или, например, осмотическим диуретиком маннитолом непосредственно не способствует перемещению избыточной жидкости из интерстициального пространства во внутрисосудистое. Это обусловлено тем, что эти соединения свободно распределяются во внеклеточном пространстве, включая и сосудистый, и интерстициальный секторы, поскольку сосудистая мембрана проницаема и для натрия, и для маннитола.

Применять для разрешения синдрома капиллярной утечки вместо маннитола другой часто используемый в клинической практике диуретик фуросемид необходимо крайне осторожно. Препарат может как оказать некоторый позитивный эффект, так и вызвать ухудшение состояния больного. Последнее связано с тем, что жидкость в интерстициальном пространстве находится в связанном состоянии в виде жидкостных инфильтратов. В силу этого в ответ на уменьшение ОЦК после введения фуросемида жидкость из интерстиция в сосуды может не перемещаться. Но уменьшение ОЦК может привести к гиповолемии, уменьшению доставки кислорода к органам и тканям и последующей необходимости увеличить объем инфузионной терапии для восполнения возникшего дефицита ОЦК с замыканием порочного круга [1]. Если после пробного введения фуросемида наблюдаются такие реакции, от дальнейшего его использования необходимо отказаться.

Возможность использования для уменьшения степени синдрома системного воспалительного ответа гидроксизтилкрахмалов (Рефортан, Стабизол и др.) задокументирована в целой серии исследований. Это выявлено в результате поиска литературных сообщений по проблеме капиллярной утечки с использованием специализированного Internet-поисковика PubMed с глубиной поиска 15 лет. Исследования, в которых дан анализ влияния гидроксизтилкрахмалов на синдром капиллярной утечки *in vitro*, графически представлены на рисунке 3. Каждая работа обозначена своим значком. Если в исследовании тестировался только гидроксизтилкрахмал, то работа представлена значком без

указания типа раствора; если же в работе тестировались несколько растворов, то внесены обозначения соответствующих растворов. Если раствор уменьшал синдром капиллярной утечки, то соответствующий значок располагали справа от вертикальной линии; если увеличивал — слева; не оказывал влияния — на вертикальной линии. Гидроксиэтилкрахмалы *in vitro* были тестированы в четырех работах [25, 35, 36, 51]. Не зафиксировано влияние гидроксиэтилкрахмалов только в исследовании S. Holbeck, P. O. Grande (2000) [25]. Но в соответствии с исследованиями B. A. Zakria и соавторов (1990) [51]; M. C. Oz и соавторов (1991) [36]; M. C. Oz и соавторов (1995) [35], гидроксиэтилкрахмалы уменьшают капиллярную утечку.

Данным тестирования *in vivo* у экспериментальных животных были посвящены пять исследований [17, 24, 32, 48, 52], они графически представлены на рисунке 4. В соответствии с данными J. S. Finch и соавторов (1983) [17], B. A. Zakria и соавторов (1989) [52]; A. R. Webb и соавторов (1991) [48]; A. G. Hakaim и соавторов (1994) [24]; H. Morisaki и соавторов (1994) [32], гидроксиэтилкрахмалы уменьшали синдром капиллярной утечки. При этом в исследовании B. A. Zakria и соавторов (1989) [52] среднемолекулярный гидроксиэтилкрахмал оказывал позитивный эффект на капиллярную утечку, тогда как низкомолекулярный — нет. Тестированию гидроксиэтилкрахмалов *in vivo* в организме человека с точки зрения влияния на капиллярную утечку посвящено лишь одно исследование K. P. Allison и соавторов (1999) [3]. Авторы преследовали цель сравнить эффекты инфузионной терапии с использованием гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 250 000 и препарата желатина — гелофузина. Для этого были исследованы 45 пациентов с тупой травмой живота, которым в первые 24 ч после поступления вводили в качестве коллоидов гидроксиэтилкрахмал или гелофузин. Капиллярная утечка по данным экскреции альбумина с мочой была меньше в группе применения гидроксиэтилкрахмала. В этой же группе были лучшие показатели альвеолярно-артериального переноса кислорода по данным PaO_2/FiO_2 , а также меньшая величина C-реактивного протеина.

Предполагаемым механизмом позитивного влияния гидроксиэтилкрахмалов (Рефортан, Стабизол и др.) на синдром капиллярной утечки является

влияние препаратов на молекулы адгезии. Так, в соответствии с данными J. Boldt и соавторов (1996) [6], гидроксиэтилкрахмалы уменьшают накопление в кровотоке молекул адгезии, концентрация которых увеличивается при сепсисе (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1). R. E. Collis и соавторы (1994) [12] на основании своих экспериментальных исследований делают заключение, что гидроксиэтилкрахмалы не оказывают влияния на молекулы адгезии E-селектинов и экспрессию нейтрофильных гранулоцитов CD11b/CD18; позитивный эффект препаратов связан с угнетением активации эндотелия, что предотвращает адгезию нейтрофилов. В соответствии с точкой зрения H. J. Dieterich и соавторов (2004) [14], гидроксиэтилкрахмалы влияют на взаимодействие лейкоцита и эндотелия сосудов непосредственным угнетением связывания лигандов с рецепторами, в основном за счет блокады β -интегринов лейкоцитов интегринами эндотелия. Научного обоснования позитивному эффекту гидроксиэтилкрахмалов на капиллярную утечку за счет “механического латания” поврежденной эндотелия в ходе поиска научных сообщений найти не удалось. И такой механизм действия гидроксиэтилкрахмалов является сомнительным, так как поверхность сосудистого русла гораздо больше, чем объем вводимого препарата.

Разрешение отечного синдрома у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа сопровождается отрицательным водным балансом в связи с извлечением жидкости из интерстиция и выведения ее с мочой. В этих случаях стремиться к традиционному поддержанию позитивного водного баланса нет необходимости. Разрешение отечного синдрома, с одной стороны, — это благоприятный симптом позитивной динамики заболевания. Но в этот период может наступить летальный исход. Его механизм связан с особенностями изменений кислотно-основного состояния и кислотовыделительной функции почек. Прекращение синдрома системного воспалительного ответа обычно сопровождается уменьшением интенсивности образования и накопления молочной кислоты в крови и исчезновением часто наблюдаемого явного или скрытого у таких больных метаболического ацидоза. В то же время еще некоторое время сохраняются гипокапния и сопутствующий ей респираторный алкалоз в связи с тем, что

для эвакуации ранее накопившейся в интерстиции легких жидкости необходимо определенное время; а капиллярное пропотевание в интерстиций легкого часто сопровождается гипокапнией и респираторным алкалозом. В период формирования синдрома системного воспалительного ответа и капиллярной утечки почки компенсируют повышенное образование молочной кислоты органами и тканями увеличением экскреции H^+ . Но увеличение темпа мочеотделения как следствие разрешения отеков при условии инертности буферных систем почек сопровождается повышенной экскрецией H^+ с мочой. Уменьшение образования молочной кислоты в крови, сохраняющаяся гипокапния, увеличение экскреции H^+ с мочой в связи с относительной полиурией приводят к смещению кислотно-основного состояния крови в сторону алкалоза (стадия “неожидаемого алкалоза”). Это ведет к закономерным колебаниям концентрации в крови ионов калия, ионизированного кальция, сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина, что у ослабленных больных может привести к усугублению дистрофических расстройств миокарда и внезапному летальному исходу на фоне наметившегося благополучия [1].

Выводы

Таким образом, у части больных в критическом состоянии развиваются новые закономерности обмена жидкости между сосудистым сектором и интерстициальным пространством, которые вследствие синдрома системного воспалительного ответа, взаимодействия активированных лейкоцитов и эндотелия сосудов сопровождаются повышенной капиллярной проницаемостью для белка, нарушением структуры интерстициального пространства и лимфатического дренажа, что ведет к устойчивому накоплению жидкости в интерстиции, нарушению функции органа и системы. Такой синдром получил название синдрома капиллярной утечки. У пациентов с синдромом капиллярной утечки необходимы новые подходы к коррекции водного баланса. В настоящее время в реальных клинических условиях — это ликвидация синдрома системного воспалительного ответа с помощью терапии, направленной на устранение его причины, модификация инфузионной терапии (применение гипертониче-

ского раствора натрия хлорида при ликвидации гиповолемии и дегидратации, исключение коллоидных соединений с низкой молекулярной массой (альбумин, гелофузин), использование гидроксиэтилкрахмалов (Рефортан, Стабизол и др.). Для выработки критериев диагностики и дифференциальной диагностики синдрома капиллярной утечки необходимы дальнейшие исследования.

Литература

- [1] Біляев А. В. Корекція та профілактика відхилень основних показників гомеостазу у хворих, оперованих з приводу абдомінальних кровотеч: Автореф. дис. ... д. м. н. – Дніпропетров. держ. мед. акад., 1998.
- [2] Alexander M. R., Stumpf J. L., Nostrant T. T. Albumin utilization in a university hospital// DICP. – 1989. – V. 23 (3). – P. 214–217.
- [3] Allison K. P., Gosling P., Jones S. Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation// J. Trauma. – 1999. – V. 47 (6). – P. 1114–1121.
- [4] Bissonni R. S., Holtgrave D. R., Lawler F. Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials// J. Fam. Pract. – 1991. – V. 32 (4). – P. 387–390.
- [5] Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence// Can. J. Anaesth. – 2004. – V. 51 (5). – P. 500–513.
- [6] Boldt J., Muller M., Heesen M. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients// Crit. Care Med. – 1996. – V. 24 (3). – P. 385–391.
- [7] Boldt J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units?// Anesth. Analg. – 2000. – V. 91 (4). – P. 887–895.
- [8] Cheng A. T. H., Plank L. D., Hill G. L. Prolonged overexpansion of extracellular water in elderly patients with sepsis// Arch. Surg. – 1998. – V. 133 (7). – P. 745–751.
- [9] Choi P. T., Yip G., Quinonez L. G. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review// Crit. Care Med. – 1999. – V. 27 (1). – P. 200–210.
- [10] Christ F., Gamble J., Gartside I. B. Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP)// Intens. Care Med. – 1998. – V. 24 (1). – P. 18–27.
- [11] Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systemic review of randomized controlled trials// Br. Med. J. – 1998. – V. 317 (7153). – P. 235–240.
- [12] Collis R. E., Collins P. W., Gutteridge C. N. The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study// Intens. Care Med. – 1994. – V. 20 (1). – P. 37–41.
- [13] Cronin L., Cook D. J., Carlet J. Corticosteroids treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature// Crit. Care Med. – 1995. – V. 23 (8). – P. 1430–1439.
- [14] Dieterich H. J., Haerberle H. A., Nohe B. Leukocyte-endothelial interaction and hydroxyethyl starch: specific effects in capillary leak. Yearbook of intensive care and emergency medicine// J.-L. Vincent eds. – Berlin: Springer-Verlag, 2004. – P. 714–721.
- [15] Eibl G., Buhr H. J., Foitzik T. Therapy of microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: What mediators should we block?// Intens. Care Med. – 2002. – V. 28 (2). – P. 139–149.
- [16] Eibl G., Forgacs B., Hotz H.G. Endothelin A but not endothelin B receptor blockade reduces capillary permeability in severe experimental pancreatitis// Pancreas. – 2002. – V. 25. – P. e15–e20.
- [17] Finch J. S., Reid C., Bandy K. Compared effects of selected colloids on extravascular lung water in dogs after oleic acid-induced lung injury and severe hemorrhage// Crit. Care Med. – 1983. – V. 11 (4). – P. 267–270.
- [18] Fishel R. S., Are C., Barbul A. Vessel injury and capillary leak// Crit. Care Med. – 2003. – V. 31 (Suppl. 8). – P. S502–511.
- [19] Foley E. F., Borlase B. C., Dzik W. H. Albumin supplementation in the critically ill. A prospective randomized trial// Arch. Surg. – 1990. – V. 125 (6). – P. 739–742.
- [20] Gautem N., Olofsson A. M., Herwald H. Heparin-binding protein (HBP/CAP 37): A missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability// Nat. Med. – 2001. – V. 7(10). – P. 1123–1127.
- [21] Golub R., Sorrento J. J. Jr., Cantu R. Jr. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study// Crit. Care Med. – 1994. – V. 22 (4). – P. 613–619.
- [22] Grootendorst A. F., van Wilgenburg M. G., deLaat P. H. Albumin abuse in intensive care medicine// Intens. Care Med. – 1988. – V. 14 (5). – P. 554–557.
- [23] Guthrie R. D. Jr., Hines C. Jr. Use of intravenous albumin in the critically ill patient// Am. J. Gastroenterol. – 1991. – V. 86 (3). – P. 255–263.
- [24] Hakaim A. G., Corsetti R., Cho S. I. The pentrafractation of hydroxyethyl starch inhibits ischemia-induced compartment syndrome// J. Trauma. – 1994. – V. 37 (1). – P. 18–21.
- [25] Holbeck S., Grande P. O. Effects on capillary fluid permeability and fluid exchange of albumin, dextran, gelatin, and hydroxyethyl starch in cat skeletal muscle// Crit. Care Med. – 2000. – V. 28 (4). – P. 1089–1095.
- [26] Imm A., Carlson R. W. Fluid resuscitation in circulatory shock// Crit. Care Clin. – 1993. – V. 9 (2). – P. 313–333.
- [27] Ishihara H., Matsui A., Muraoka M. Detection of capillary protein leakage by indocyanine green and glucose dilutions in septic patients// Crit. Care Med. – 2000. – V. 28 (3). – P. 620–626.
- [28] Lefering R., Neugeberger E. A. M. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis// Crit. Care Med. – 1995. – V. 23 (7). – P. 1294–1303.
- [29] Margaron M. P., Soni N. C. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients// J. Appl. Physiol. – 2002. – V. 92 (5). – P. 2139–2145.
- [30] Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage// Europ. J. Anaesthesiol. – 2003. – V. 20 (6). – P. 429–442.
- [31] Marx G., Vangerow B., Burczyk C. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients// Intens. Care Med. – 2000. – V. 26 (9). – P. 1252–1258.
- [32] Morisaki H., Bloos F., Keys J. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep// J. Appl. Physiol. – 1994. – V. 77 (3). – P. 1507–1518.
- [33] Munoz E. Costs of alternative colloid solutions// Infect. Surg. – 1987. – V. 12. – P. 643.
- [34] Nurnberger W., Michellmann I., Petrik K. Activity of C1 esterase inhibitor in patients with vascular leak syndrome after bone marrow transplantation// Ann. Haematol. – 1993. – V. 67 (1). – P. 17–21.
- [35] Oz M. C., FitzPatrick M. F., Zikria B. A. Attenuation of microvascular permeability dysfunction in posts ischemic striated muscle by hydroxyethyl starch// Microvasc. Res. – 1995. – V. 50 (1). – P. 71–79.
- [36] Oz M. C., Zikria B. A., McLeod P. F. Hydroxyethyl starch macromolecule and superoxide dismutase effects on myocardial reperfusion injury// Am. J. Surg. – 1991. – V. 162 (1). – P. 59–62.
- [37] Radke A., Mottaghy K., Goldmann C. C1 inhibitor prevents capillary leakage after thermal trauma// Crit. Care Med. – 2000. – V. 28. – P. 3224–3232.
- [38] Raijmakers P. G., Groeneveld A. B., Teule G. J. Diagnostic value of the gallium-67 pulmonary leak index in pulmonary edema// J. Nucl. Med. – 1996. – V. 37 (8). – P. 1316–1322.
- [39] Ravage Z. B., Gomez H. F., Czermak B. J. Mediators of microvascular injury in dermal burn wounds// Inflammation. – 1998. – V. 22 (6). – P. 619–629.
- [40] Repo H., Harlan J. M. Mechanisms and consequences of phagocyte adhesion to endothelium// Ann. Med. – 1999. – V. 31 (3). – P. 156–165.
- [41] Rubin H., Carlson S., DeMeo M. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition// Crit. Care Med. – 1997. – V. 25 (2). – P. 249–252.
- [42] Schierhout G., Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials// BMJ. – 1998. – V. 316 (7136). – P. 961–964.
- [43] Seghaye M. C., Grabitz R. G., Duchateau J. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations// J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – V. 112 (3). – P. 687–697.
- [44] Thurston G., Rudge J. S., Ioffe E. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage// Nat. Med. – 2000. – V. 6 (4). – P. 460–463.
- [45] van Lambalgen A. A., van den Bos G. C., Thijs L. G. Changes in regional plasma extravasation in rats following endotoxin infusion// Microvasc. Res. – 1987. – V. 34 (1). – P. 116–132.
- [46] Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality// Surgery. – 1989. – V. 105 (1). – P. 65–71.
- [47] von Hoegen I., Waller C. Safety of human albumin based on spontaneously reported serious adverse events// Crit. Care Med. – 2001. – V. 29 (5). – P. 994–996.
- [48] Webb A. R., Tighe D., Moss R. F. Advantages of a narrow-range, medium molecular weight hydroxyethyl starch for volume maintenance in a porcine model of fecal peritonitis// Crit. Care Med. – 1991. – V. 19 (3). – P. 409–416.
- [49] Wilkes M. M., Navickis R. J. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized controlled trials// Ann. Intern. Med. – 2001. – V. 135 (3). – P. 149–169.
- [50] Yamey G. Albumin industry launched global promotion (letter)// Br. Med. J. – 2000. – V. 320. – P. 533.
- [51] Zikria B. A., Subbarao C., Oz M. C. Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury// Arch. Surg. – 1990. – V. 125 (7). – P. 930–934.
- [52] Zikria B. A., Subbarao C., Oz M. C. Macromolecules reduce abnormal microvascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury// Crit. Care Med. – 1989. – V. 17 (12). – P. 1306–1309.