



Review Article
**INTRAVENOUS FLUID
THERAPY IN CRITICALLY
ILL ADULTS**

Simon Finfer, John
Myburgh , Rinaldo Bellomo

NATURE REVIEWS | NEPHROLOGY VOLUME 14 | SEPTEMBER 2018 |

**ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ,
НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ.**

Перевод Ю.А. Воронцова и О.А. Туровой



ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ.

Инфузионная терапия - самое распространённое вмешательство у больных, находящихся в критическом состоянии. Каждый день, около 20% пациентов отделения интенсивной терапии получают инфузионную реанимацию, более 30% получают инфузионную реанимацию в течение 1-го дня пребывания в ОРИТ. Фактически, все госпитализированные пациенты получают инфузионную терапию для поддержания гидратации, а также в результате разведения препаратов. До недавних пор, вид и количество препаратов для инфузии были основаны на теориях, описанных более 100 лет назад, многие из которых противоречат современным знаниям физиологии. Несмотря на широкое использование, препараты для инфузионной терапии вошли в медицинскую практику без достоверной оценки их безопасности и эффективности. Проведенные исследования показали, что некоторые из них токсичны; в результате чего они были изъяты с рынка (в то время как другие, спорно, все еще используются). Убеждение, что дегидратация и гиповолемия могут вызвать повреждение почек и других жизненно важных органов, привело к использованию либеральных подходов инфузионной терапии, а так же и той точки зрения о том, что гиперволемиа и отек тканей вследствие инфузии являются «нормальными» во время критического состояния. Все это, весьма вероятно, наносит вред пациентам. Количество данных, доказывающих это, увеличивается. Улучшить результаты лечения может тактика по ограничению инфузионной терапии.

Ключевые положения:

- Внутривенное введение жидкости является одним из наиболее распространенных вмешательств в неотложной и интенсивной терапии, но большая часть физиологической теории, на которой основывается практика, ошибочна.
- Внутривенные жидкости были созданы в клинической практике и лицензированы для использования без тщательного исследования их эффективности или безопасности, хотя в настоящее время такие данные были получены в крупных, высококачественных исследованиях, инициированных исследователями.
- Кристаллоидные растворы следует использовать в качестве первой линии терапии; у большинства пациентов буферированные



солевые растворы, по-видимому, дают преимущества по сравнению с обычным «физиологическим раствором».

- Введение альбумина может быть полезным у пациентов с сепсисом, циррозом или инфекциями, но альбумин в гипотонической жидкости-носителе противопоказан пациентам с острой черепно-мозговой травмой.
- Синтетические коллоиды, особенно гидроксипроксиэтилкрахмал и желатины, не должны использоваться из-за их неприемлемых профилей безопасности и отсутствия доказанных преимуществ по сравнению с кристаллоидами.
- Стратегии, ограничивающие введение жидкости, могут снизить заболеваемость и смертность, но для подтверждения этих многообещающих исходных данных все еще необходимы более масштабные испытания.

Инфузионные препараты для лечения пациентов с гиповолемией, являются частью медицинской практики как минимум около 185 лет - от использования гипотонического солевого раствора с добавлением бикарбоната натрия (буферный раствор соли) в качестве инфузионной реанимации во время эпидемии холеры 1832 года в Лондоне [1-3]. В своих опубликованных неофициальных сообщениях Томасу Латту об использовании этого метода лечения, Роберт Левин отметил, что «внутривенное введение слабого солевого раствора [способствовало] самому замечательному и успешному эффекту...» [4]. Другой врач-современник сообщал, что у больного холерой кровь была кислой и «потеряла часть воды, большая часть — это нейтральный солевой раствор... ни одной свободной щелочи, содержащейся в здоровой сыворотке, не осталось» [1]. Несмотря на эти ранние сообщения, эффективность внутривенной инфузионной терапии оспаривалась многими современными авторами и не вводилось в рутинную практику еще около 100 лет. Теперь, однако, инфузионная терапия стала одним из наиболее распространенных методов лечения, применяемых у больных в неотложных ситуациях, в операционных, в отделениях интенсивной терапии.

Шок может быть определен как генерализованное патологическое распределение кровотока, приводящее к неэффективной тканевой перфузии, которая чаще встречается в виде системной артериальной гипотензии. Шок один из самых распространённых синдромов у пациентов, находящихся в критическом состоянии и классифицируется на



гиповолемический (снижение внутрисосудистого объема), кардиогенный (острая сердечная недостаточность), обструктивный (препятствие потоку крови, например вследствие эмбола, находящимся в легком или миксомы предсердия) и дистрибутивный (вазодилатация в результате сепсиса или других системных воспалительных состояний, например таких как массивные ожоги). Независимо от основной этиологии, первое действие клинициста при встрече с пациентом у которого имеется гипотензия, чаще всего это болюсное введение инфузии. Выбор инфузионного препарата, его количество и время введения – вопросы, которые были и остаются источниками споров, так как сохраняется отсутствие надежной доказательной базы их применения. Как результат, тактика применения инфузионной терапии очень отличается во всем мире, особенно в отношении инфузионных болюсов, методов их применения и оценки [5].

Одобрение применения кристаллоидов, таких как изотонический раствор, раствор Рингера Лактата, раствор Хартмана произошло после демонстрации того, что они не вызывают острого гемолиза и не токсичны [6]. Запатентованные инфузионные препараты также получили разрешение на коммерческую реализацию и одобрение регулирующих органов, основанное на небольшом количестве доказательств, методологически необоснованных и краткосрочных исследованиях или даже на основе сходства с уже лицензированным раствором. Например, 6% гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) 450/0,7 был одобрен FDA в 1972 году на основе неконтролируемых исследований на 223 пациентах и 92 здоровых взрослых. Период наблюдения варьировался от 60 мин до 48 ч. Эффективность была продемонстрирована изменением объема крови и состоянием после введения. Безопасность определялась отсутствием побочных реакций, местных и системных токсических эффектов. Регистрации дополнительных изотонических препаратов ГЭК (например, 6% ГЭК 130/0,4 был утвержден в 2007 году) базировались на небольших исследованиях, включавших 6% ГЭК 450/0,7 – у которого уже тогда была известна нефротоксичность. В конце концов, высококачественные, финансируемые государством, инициированные исследователями, рандомизированные клинические исследования подтвердили, что все ГЭК были нефротоксичны и что их использование повышает риск смерти в определенных группах высокого риска. Данные, используемые для одобрения применения других инфузионных препаратов (таких как альбумин и кристаллоидные растворы) не были надежнее; большой толчок возник в результате необходимости лечения большого



количества пострадавших во время крупных войн 20-го века. Безопасное переливание крови последовало за определением групп крови в 1900 году, а к 1907 году эта информация получило широкое распространение. Программы по переливанию крови были созданы во многих странах, и запасы (банки) крови использовались обеими сторонами во время гражданской войны в Испании (1936-1939). Жидкая и сухая плазма были использованы для увеличения объема циркулирующей крови во время Второй Мировой войны (1939-1945 гг.) И первое широкое применение человеческого альбумина вовремя инфузионной реанимации произошло после нападения на Перл-Харбор в 1941 году. Альбумин человека был лицензирован FDA¹ вскоре после этих событий, в то время, когда FDA не требовало данных о контролируемых токсикологических или фармакологических исследованиях. Таким образом, растворы кристаллоидов и коллоидов, которые все еще широко используются сегодня, вошли в клиническую практику без надежной оценки их эффективности и безопасности или сравнительных исследований. В этом обзоре мы предлагаем рассмотреть современные теории физиологии человека, связанные с инфузионной терапией. Что касается пациентов, находящихся в критическом состоянии, мы обсудим механизмы, с помощью которых гиповолемия и гиперволемиа в результате инфузии влияют на почки, и сопоставим риск и вред от различных стратегий инфузионной терапии, включая вид и количество инфузии. Мы выделяем почечные эффекты этих стратегий, а также внепочечные влияния, важные для пациентов.

Показания для инфузионной терапии

В международном опросе по инфузионной реанимации, проведенном в 391 отделении интенсивной терапии и опубликованном в 2007 году, наиболее частыми причинами ее проведения указаны нарушения перфузии тканей или низкий сердечный выброс (показатель для 44% эпизодов инфузионной реанимации) [13]. Следующие наиболее частые показания, которые наблюдались в 35% случаях были нарушения витальных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений,

¹ FDA - *Food and Drug Administration* Управление еды и лекарств" — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, один из федеральных исполнительных департаментов. Управление занимается контролем качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов, косметических средств, табачных изделий и некоторых других категорий товаров, а также осуществляет контроль за соблюдением законодательства и стандартов в этой области.



количество мочи или центральное венозное давление), без признаков тканевой гипоперфузии [13]. Когда подобный опрос повторили в 2014 году, в 61% случаев нарушение тканевой перфузии или низкий сердечный выброс были показаниями для инфузии, тогда как нарушение показателей гемодинамики без доказанной тканевой гипоперфузии отмечалось в 25% [14] и показывая таким образом, что клиническая практика отошла от управления жизненно важными показателями у пациентов без нарушения тканевой перфузии. Два других подобных исследования были проведены в Европе в 2013 году: эмпирическое исследование французской практики и международное исследование, проведенное Европейским обществом интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine). Оба исследования показали, что гипотония, анурия, тахикардия, крапчатость (мраморность) кожи и гиперлактатемия были наиболее частыми причинами для введения инфузионного болюса [5,15]. В 2015 году, результат опроса врачей интенсивной терапии в США показал, что низкое артериальное давление, диурез и центральное венозное давление являются причинами для инфузионной реанимации [16].

Хотя главная (и многие клиницисты утверждают единственная) задача введения пациенту инфузионного объема — это достижение клинически значимого роста ударного объема, в настоящее время нет общепризнанного рекомендуемого триггера для управления инфузионной терапией. Триггеры могут изменяться у пациентов, и даже у одного пациента в разное время. Патогенез циркуляторного шока было предложено разделять на 4 фазы: спасения, оптимизации, стабилизации и деэскалации [17], каждая из которых ставит определенные цели для инфузионной терапии (рисунок 1). Эта модель достигла определенной популярности. Однако, инфузионная терапия будет зависеть от патологии пациента, жизненных целей, предпочтений в отношении агрессивной интенсивной терапии, а также ответа на терапию. В идеале инфузионная терапия должна быть адаптирована под потребности конкретного пациента индивидуально.

Физиология инфузионной терапии.

Инфузионная терапия является фундаментальным вмешательством в пациента с симптомной гиповолемией. Компенсаторный ответ на гиповолемию включает комплексный ответ симпатической нервной системы в виде высвобождения катехоламинов и гормональный ответ, направленных на повышение сосудистого

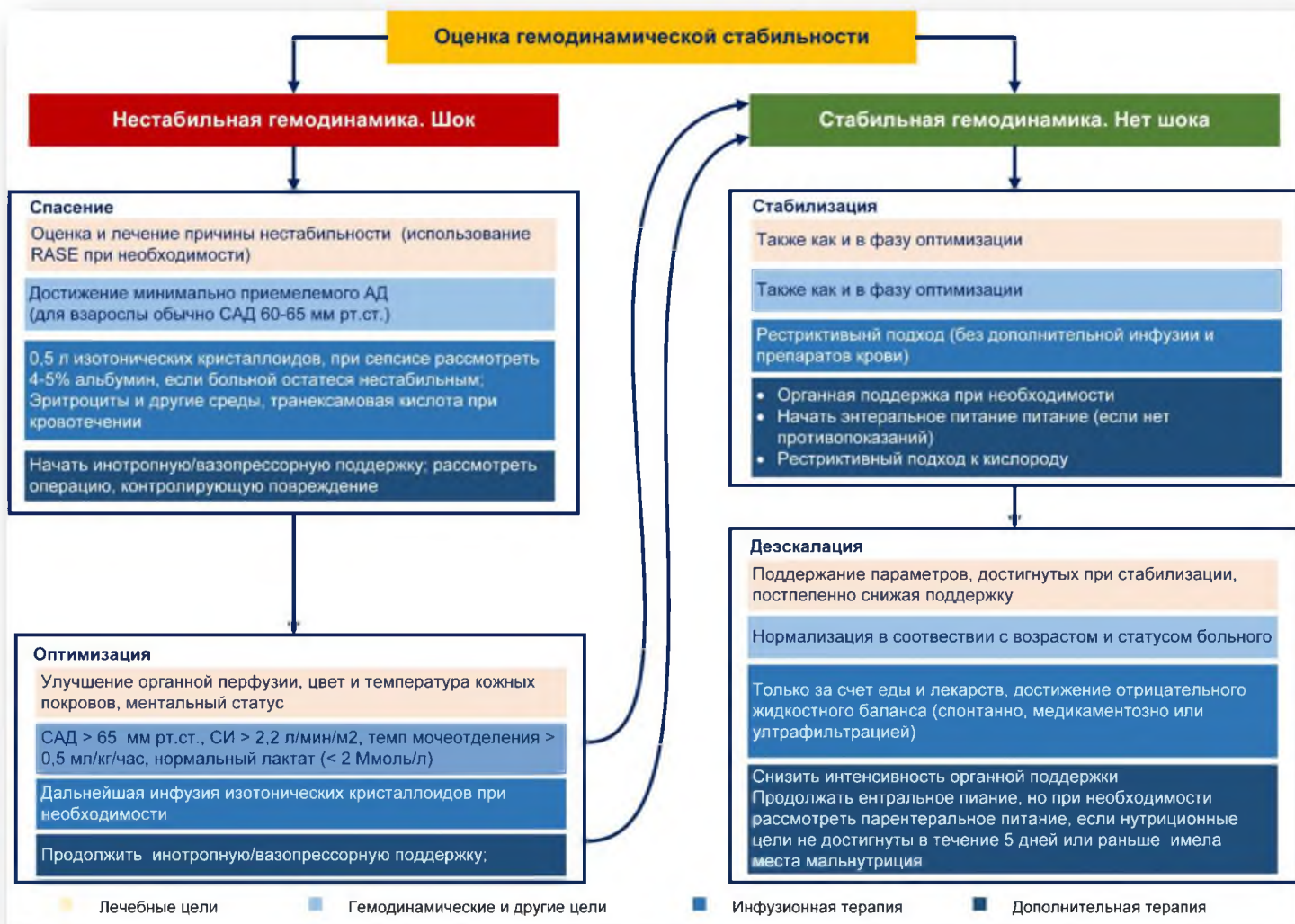


Рисунок 1 Инфузионная терапия больного в критическом состоянии.

Инфузионная терапия различается по четырем фазам шока: спасение, оптимизация, стабилизация и дезэскалация. Введение инфузионных болюсов целесообразно на этапах спасения и оптимизации, но каждый болюс должен сопровождаться переоценкой необходимости постоянного введения жидкости.

У гемодинамически нестабильных пациентов инотропные и / или вазопрессорные препараты следует начинать одновременно с инфузионной реанимацией, которая проводится для коррекции внутрисосудистого объема. Как только гемодинамическая стабилизация достигнута, жидкость следует вводить в основном энтеральным путем. Большинство тяжело больных пациентов также получают жидкость в виде инфузий. Обязательный объем жидкости, поступаемый с едой и внутривенными лекарствами, часто удовлетворяет основным потребностям пациента и делает ненужным так называемую поддерживающую инфузию. У большинства критически больных пациентов возникает перегрузка солью и водой во время стабилизации, которая разрешается на этапе дезэскалации.

У стабилизированных больных с адекватной функцией почек наступает спонтанный диурез.

Если спонтанный диурез недостаточен, избыток жидкости удаляется с помощью лекарственного диуреза или ультрафильтрации. Терапевтические цели должны учитывать первичную патологию пациента, основные жизненные цели, предпочтения в отношении агрессивной медикаментозной терапии и реакцию на лечение. В идеале, жидкостная терапия, как и другие виды медицинской терапии, должна быть адаптирована к потребностям конкретного пациента



тонуса, в результате этого создается адекватный объем циркулирующей крови [17,18]. Воздействие на барорецепторы катехоламинов приводит к веноконстрикторному действию на систему венозного объема, чтобы увеличить венозный возврат и поддержать сердечный выброс [19,20]. К тому же, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и адренкортикоидной систем оказывает антидиуретическое действие для удержания жидкости. Гиповолемический шок случается, когда потеря внутрисосудистого объема превышает возможности этих компенсаторных механизмов, в результате чего это сказывается на перфузии жизненно важных органов. Основная цель инфузионной терапии в этом случае заключается в восстановлении и поддержании внутрисосудистого объема практически на физиологическом уровне, позволяя выяснить причину гиповолемии и провести лечение. Одновременное лечение с вазоактивными препаратами (преимущественно катехоламиновая инфузия) увеличивает эндогенный нейрогормональный ответ и завершает стратегию мультимодальной реанимации [18,21,22]

Гиповолемия может быть вызвана острым кровотечением или потерей других биологических жидкостей, обычно из верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, свищи), мочевыводящих путей и кожи (у пациентов с ожогами) Системное воспаление, возникающие при сепсисе и после ожогов, крупных операциях или травме могут привести к смешанной картине дистрибьютивного и гиповолемического шока. При сепсисе и ожоговой травме, гиповолемия является результатом повышенной проницаемости сосудов и потери, тогда как в травме и хирургии, гиповолемия вызвана кровотечением. Травма ткани и воспалительный ответ на травматизацию у критических больных могут вызвать дистрибьютивный шок. Иногда затруднительно дифференцировать эти механизмы шока и выявлять главные факторы в смешанном шоковом состоянии, но несмотря на это необходимо выбрать правильную лечебную тактику [23]. (рисунки 2,3)

Классическая модель Старлинга

В течение последних 75 лет, большинство клиницистов назначали инфузионную терапию, руководствуясь теориями в области физиологии, разработанные Эрнестом Старлингом и другими (рисунок 4). Согласно этой модели, жидкость покидает сосуда

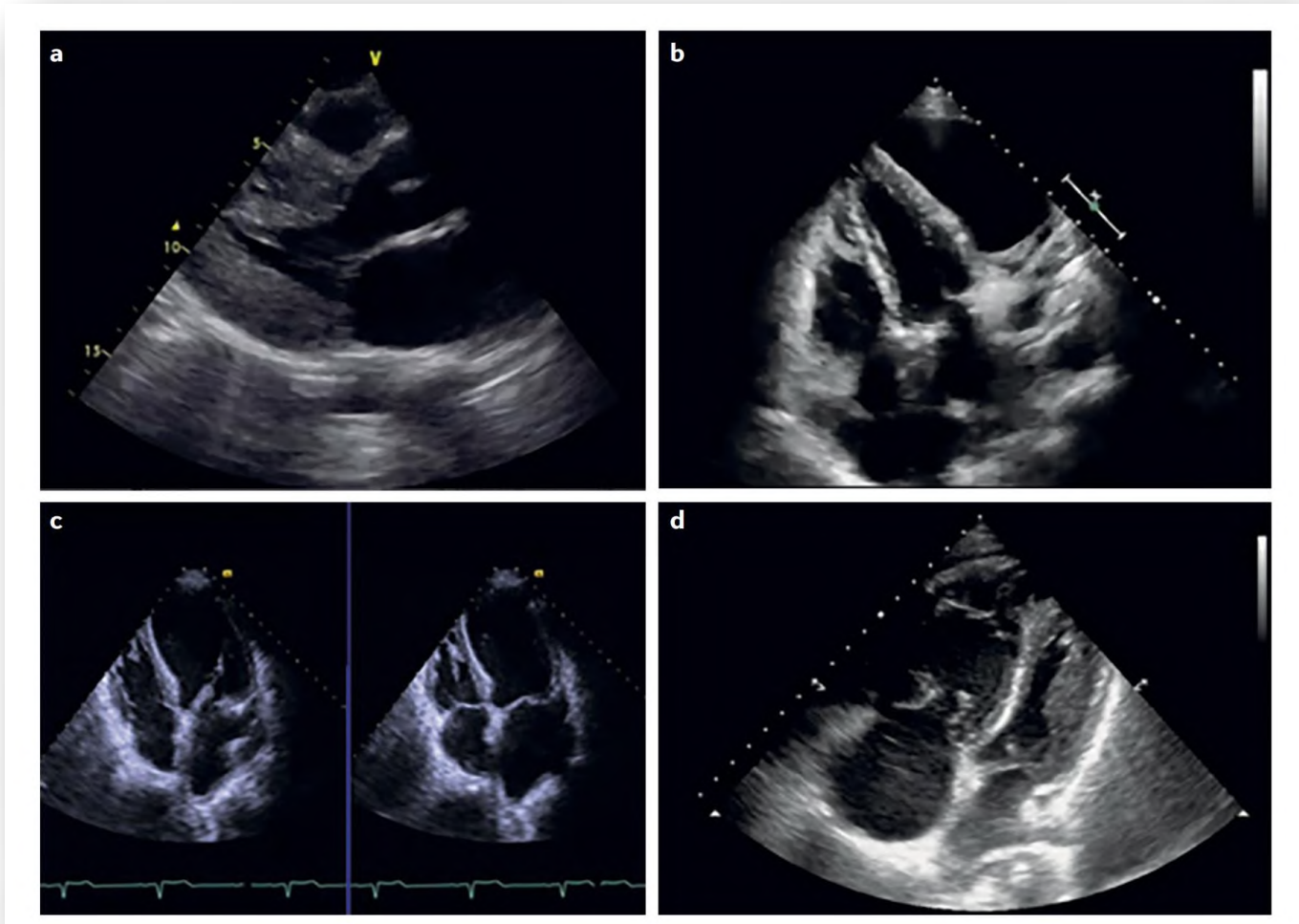


Рисунок 2. Трансторакальные эхокардиографические изображения пациентов с шоком. Быстрая дифференциация причины шока в значительной степени облегчается с помощью эхокардиографической оценки у постели больного, такой как Быстрая оценка с помощью эхокардиографии сердца (RACE **R**apid **A**ssessment by **C**ardiac **E**chocardiography), которая может быстро продемонстрировать признаки гиповолемии. А) «Целующиеся» желудочковые стенки. б) перикардальный выпот, вызывающий тампонаду. в) Расширенный и плохо сжимающийся левый желудочек у пациента с кардиогенным шоком (левое изображение, диастола; правое изображение, систола). д) Расширенное правое предсердие и правый желудочек и сжатый, пустой левый желудочек, вызванный массивной легочной эмболией.



тое русло у артериального конца капиллярной сети (где гидростатический градиент давления превышает осмотический градиент давления) и повторно входит у венозного конца капиллярной сети (где, в результате ранее потерянной жидкости гидростатическое давление будет ниже, а осмотическое давление будет выше). Однако, большая часть этой теории идет вразрез с полученными данными клинических испытаний и с нашим новым пониманием роли эндотелиального гликокаликса, который обсуждается ниже. В частности, давние убеждения о том, что обратная циркуляция жидкости в сосудистое русло происходит из посткапиллярного венозного конца, и что это резорбцию можно увеличить введением препаратов, увеличивающих коллоидно-осмотическое давление сейчас уже сбрасываются со счетов [24].

Пересмотренная модель Старлинга.

Классическая модель Старлинга была основана на его наблюдении за тем, что, когда изотонический раствор был введен в ткани задней конечности собаки, в крови стала наблюдаться гемодилюция, в результате чего были сделаны выводы, что изотонический раствор был поглощен сосудистой сетью [25]. Однако, когда вводили сыворотку, а не физиологический раствор, жидкость не абсорбировала [25]. В результате развития экспериментальных и измерительных методов, эта модель была заменена. В настоящее время преобладает альтернативная модель, что объясняется наличием знаний структуры и функций эндотелиального гликокаликса, а также данная модель согласуется с результатами клинических испытаний [26].

Эндотелиальный гликокаликс является ключевым фактором, определяющим проницаемость мембраны, в уравнениях Старлинга он представлен коэффициентом отражения σ (рис. 4). Этот слой представлен сетью мембраносвязанных гликопротеинов и протеогликанов, обнаруженных на эндотелиальных клетках, располагающихся в просвете сосудов. Гликокаликс состоит из внутреннего слоя, который представлен плотным матричным слоем с прикрепленными гликопротеинами, образующими мембрану толщиной до 200–300 нм, в результате этого возникает первичный селективный барьер для макромолекул плазмы. Наружный, менее плотный

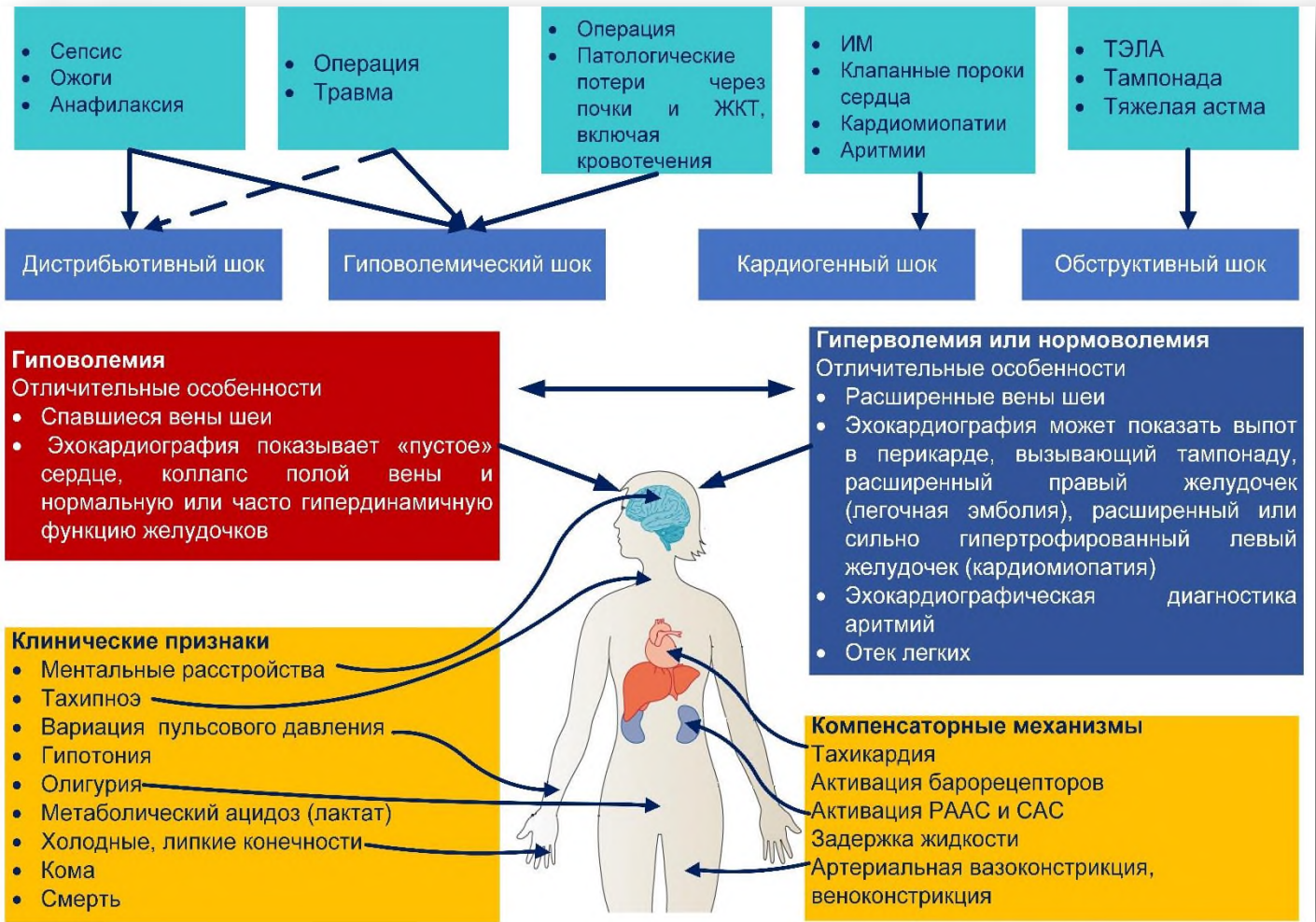


Рисунок 3 Жидкостное лечение критически больного пациента. Управление жидкостью различается по четырем фазам шока: спасение, оптимизация, стабилизация и снижение. Введение жидких болюсов целесообразно на этапах спасения и оптимизации, но каждый болюс должен сопровождаться переоценкой необходимости постоянного введения жидкости.

У гемодинамически нестабильных пациентов инотропные и / или вазопрессорные препараты следует начинать одновременно с реанимацией жидкости для коррекции истощения внутрисосудистого объема. Как только гемодинамическая стабилизация достигнута, жидкость следует вводить в основном в пищу или вместе с пищей, а предпочтительно энтеральным путем. Большинство тяжело больных пациентов также получают жидкость в виде инфузий. Обязательная жидкость, необходимая для приема пищи и лекарств, часто удовлетворяет основным потребностям пациента и делает ненужным обычное введение так называемых поддерживающих жидкостей. У большинства критически больных пациентов возникает перегрузка солью и водой во время стабилизации, которая решается на этапе деэскалации.

Выздоровливающие критически больные пациенты с адекватной функцией почек и выделением жидкости подвергаются спонтанному диурезу.

Если спонтанный диурез недостаточен, избыток жидкости удаляется с помощью лекарственного диуреза или ультрафильтрации. Терапевтические цели должны учитывать первичную патологию пациента, основные жизненные цели, предпочтения в отношении агрессивной медикаментозной терапии и реакцию на лечение. В идеале, жидкостная терапия, как и другие виды медицинской терапии, должна быть адаптирована к потребностям конкретного пациента



слой распространяется на один или несколько микрометров в просвете сосуда, образуя микроструктуру, которая способствует движению красных кровяных клеток.

Субгликокаликсное пространство

создает коллоидное онкотическое давление, которое является основной детерминантой потока транскапиллярной жидкости. Жидкость из интерстициального пространства поступает в кровоток через небольшое количество крупных пор, но основной путь, по которому межклеточная жидкость возвращается в кровоток такой же как у лимфы. Эндотелиальный и гликокаликсный барьеры модулируется медиаторами воспаления, эндотелиальными стабилизирующими агентами и физическими силами оказывающие действие на сосудистую стенку. Биология эндотелиального слоя гликокаликса остается еще не совсем понятной, хотя новые исследования подчеркивают важную роль медиаторов таких как сфингозин-1-фосфат и ангиопоэтин-2 в регулировании структуры гликокаликса и проницаемости сосудов в норме и патологии [27,28]. Структура и функция эндотелиального слоя гликокаликса отличается в различных сосудистых руслах и при разных состояниях, как физиологических, так и патологических [24,29]. Например, повреждение гликокаликса, возникающее при локальных или системных воспалительных реакциях, приводит к избыточной экстравазации жидкости. Проницаемость эндотелиального гликокаликса (и, следовательно, возможность развития интерстициального отека) также значительно варьирует между разными органами системами

Клинические аспекты пересмотренной теории Старлинга, заключаются в том, что эффект от коллоидной инфузионной реанимации в умеренном (щадящем) объеме, намного меньше, чем считалось ранее, и это особенно верно при наличии локального или системного воспаления. Эти новые выводы создают физиологический базис для пересмотра эффективности различных инфузионных растворов у критически больных пациентов, у которых такие состояния, как сепсис, травма и обширное хирургическое вмешательство, связаны с нарушением структуры и функции эндотелиального гликокаликса (рис. 4).



Инфузия для внутривенного введения

Несмотря на то, что некоторые клинические ситуации требуют использования специальных реанимационных инфузий (переливание крови при острых кровотечениях), местные устои и обычаи, наряду с прагматическими соображениями (в том числе финансовыми) во многом обуславливают выбор клиницистов.

Инфузионные растворы были классифицированы как коллоиды и кристаллоиды, термины введенные Thomas Graham (Профессор химии, Университетский Колледж Лондона 1836–1855) задолго до того, как инфузионные препараты стали широко использоваться в клинической практике [30]. Кристаллоид был использован для описания растворов, в которых находились вещества, такие как соль, сахар и мочевины, которые можно было легко кристаллизовать. И, напротив, термин коллоид (происходит от греческого слова клей) был использован для описания растворов, которые не кристаллизовались (содержащие желатин, камедь, яичный белок, крахмал и декстрин) и образовывали клейкие массы при испарении, с очень медленной диффузией и со свойством непрохождения через биологические мембраны. Химический состав и данные о рисках и преимуществах внутривенных препаратов для инфузии приведены в таблицах 1 и 2.

Кристаллоиды

Кристаллоиды в настоящее время определяются как растворы ионов, которые способны проходить через полупроницаемые мембраны. Они дешевле, чем коллоиды и наиболее часто используются во всем мире. Они имеют длительный срок хранения и обычно выпускаются в стерильных полимерных контейнерах (объемом 500 мл или 1 л)

За исключением чистых растворов глюкозы, кристаллоиды содержат натрий, хлорид и другие анионы, которые определяют их тоничность по отношению к внеклеточной жидкости. Эти физико-химические свойства являются факторами, которые определяют эффект увеличения сосудистого объема и потенциальную токсичность. Традиционная физиологическая теория считает, что распределение кристаллоидов во внутриклеточных и внеклеточных пространствах (включая плазму) определяется концентрацией натрия в них. При инфузии кристаллоидов с концентрацией натрия, близкой к концентрации во внутрисосудистой жидкости (140 ммоль /л), вызывают кратковременное увеличение внутрисосудистого объема, прежде

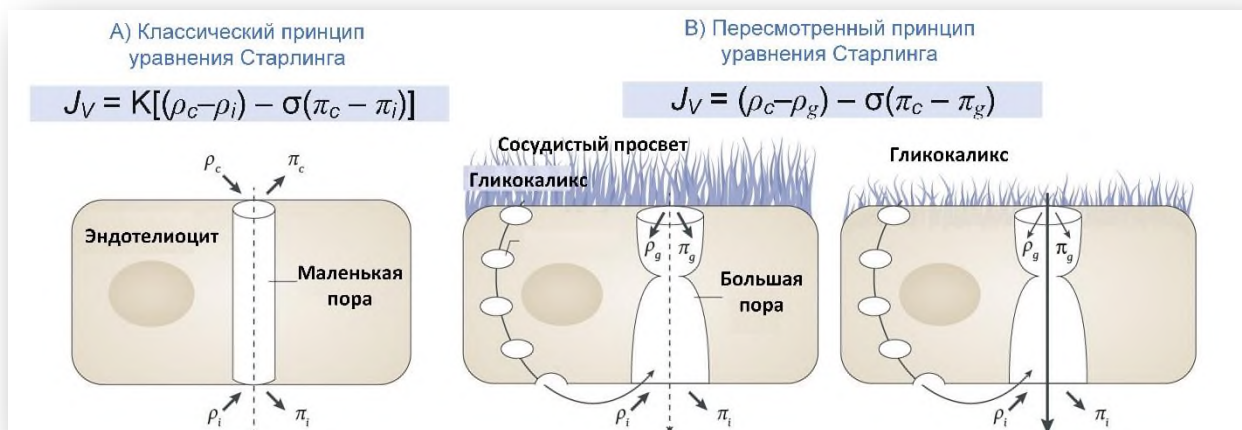


Рисунок . 4 Принцип транспорта жидкости через капиллярные мембраны (принцип Старлинга).

А) Согласно классической модели Старлинга, жидкость покидает сосудистую сеть на артериальном конце капиллярного слоя, где градиент гидростатического давления, вытесняющий жидкость, превышает градиент осмотического давления (жидкость, удерживающая давление в просвете сосудов). Жидкость попадает в сосуд из интерстиция на венозном конце, где гидростатическое давление ниже, а осмотическое давление выше из-за потери жидкости при переходе крови через капиллярный слой. Эта классическая модель в настоящее время считается ошибочной и была заменена пересмотренным принципом Старлинга.

В) Пересмотренный принцип Старлинга изображен в физиологических условиях (интактный гликокаликс, левая панель) и патологических условиях (поврежденный гликокаликс, правая панель). Эндотелиальный гликокаликс представляет собой сеть мембраносвязанных гликопротеинов и протеогликанов на просветной стороне сосудистых эндотелиальных клеток, которая образует основной селективный барьер для макромолекул плазмы. Внешний менее плотный слой, который простирается на один или несколько микрометров в просвет сосуда, образует микроструктуру, которая поддерживает движение эритроцитов. Субгликокаликсное пространство производит коллоидное онкотическое давление, которое является основным фактором, определяющим поток транскапиллярной жидкости. Жидкость из интерстициального пространства проникает в сосудистую сеть через небольшое количество крупных пор, но основной путь, по которому жидкость возвращается в кровоток, — это лимфатический ток. Структура и функция эндотелиального гликокаликса варьируют в разных сосудистых руслах и при различных физиологических и патологических состояниях. Целостность или «утечка» гликокаликса (и, следовательно, вероятность потери жидкости в интерстиций и развития отека кишечника) существенно различается между системами органов и при локализованных или системных воспалительных состояниях, при которых нарушается структурная целостность гликокаликса. Классическая модель: J_v , - поток жидкости через капиллярные мембраны; K - коэффициент фильтрации; ρ_c - капиллярное гидростатическое давление; ρ_i - гидростатическое давление в интерстиции вне капилляра; π_c - капиллярно-осмотическое давление; π_i - интерстициальное осмотическое давление; σ , проницаемость капиллярной стенки. Пересмотренная модель: π_g , онкотическое давление в субгликокаликсном пространстве; ρ_g - гидростатическое давление тонкого слоя межклеточной жидкости в субгликокаликсном пространстве. Вес стрелки и линии представляют относительное изменение



чем прийти в состояние равновесия с внеклеточной жидкостью. Кристаллоиды могут использоваться как в качестве инфузионной реанимации (для увеличения или поддержания внутрисосудистого объема), так и в качестве поддержания водно-электролитного баланса у лиц, не способных переносить энтеральное введение жидкость. Кристаллоиды, наиболее часто используемые растворы для инфузионной реанимации, представлены в виде изотонического раствора натрия хлорида (физиологического раствора) и буферированных или сбалансированных солевых растворов. Хотя термины сбалансированный и буферированный используются в литературе как синонимы, в данной статье мы будем использовать понятие буферных растворов.

Изотонический раствор натрия хлорида. Изотонический раствор натрия хлорида (0,9% хлорида натрия) — это изотонический кристаллоидный раствор и традиционно часто назначаемый раствор в мире [13]. Это также кристаллоидный носитель для многих коллоидных растворов (препараты человеческого альбумина, желатины и ГЭК). Так как натрий и хлор присутствуют в одинаковых концентрациях (каждый 154 ммоль /л) разница сильных ионов равна нулю, поэтому быстрое введение больших объемов будет вызывать гиперхлоремический метаболический ацидоз. Побочные эффекты, в результате метаболического ацидоза, представлены нарушением функции почек и внутренних органов, гипотензией и коагулопатией [31-35]. Исследования показали, что внутривенно введение физиологического раствора связано с повышением риска хирургических осложнений, острого почечного повреждения и смерти, по сравнению с введением кристаллоидов с низким содержанием хлоридов [36,37]. Растворы, богатые хлоридами могут активировать тубулогломерулярную обратную связь [38], вызывать афферентную артериальную вазоконстрикцию и уменьшать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [32]. Однако эти побочные эффекты не наблюдались в нескольких РКИ, опубликованных на данный момент [39–41]. Учитывая, что значительная часть доказательств, подтверждающих это утверждение, основано на исследованиях по данным наблюдений в периоперационной медицине и принимая во внимание свойственный риск в таких исследованиях, это доказательства следует считать неубедительными.

Таблица 1. Состав наиболее часто используемых кристаллоидных растворов

Раствор	Характеристика и состав на литр	Комментарии
Изотонический раствор натрия хлорида	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность 308 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность 286 мОсм/кг (измерено) • pH 5,0 • Na⁺ 154 ммоль; Cl⁻ 154 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Традиционно наиболее часто используемая среда для внутривенного вливания. • Быстрое вливание большого объема вызывает гиперхлоремический метаболический ацидоз • Высокая нагрузка хлором может быть связана с ОПП. • Препарат выбора у пациентов с ЧМТ.
Натрия Лактат (Раствор Гартмана)	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 280,6 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 254 мОсм/кг (измерено) • pH 5,0-7,0 • Na⁺ 131 ммоль, K⁺ 5,4 ммоль, Cl⁻ 111 ммоль, Ca²⁺ 2,0 ммоль и лактат 29 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Буферированные солевые растворы, в которых хлор заменен другими анионами для снижения хлорной нагрузки. • Снижение или отсутствие склонности вызывать гиперхлоремию по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида.
Рингера лактат	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 273 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 273 мОсм/кг (измерено) • pH 6,5 • Na⁺ 130 ммоль, K⁺ 4 ммоль, Cl⁻ 109 ммоль, Ca²⁺ 2,7 ммоль и лактат 28 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое или большое количество инфузии может привести к метаболическому алкалозу • Может быть меньше, чем изотонический раствор натрия хлорида, вызывает ОПП • Периоперационное использование может быть связано с уменьшением послеоперационных осложнений.
Рингера ацетат	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 304 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 254 мОсм/кг (измерено) • pH 4,6-5,4 • Na⁺ 140 ммоль, K⁺ 4 ммоль, Cl⁻ 127 ммоль, Ca²⁺ 2,5 ммоль, ацетат 24 ммоль, малат 5,0 ммоль и Mg²⁺ 1,0 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Большинство современных данных получены из наблюдательных исследований или неслепых исследований • В Бразилии, Австралии и Новой Зеландии ведутся широкомасштабные многоцентровые слепые исследования, в которых сравнивается PlasmaLyte 148 с физиологическим раствором в критически больных пациентах.
PlasmaLyte 148	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 294 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 271 мОсм/кг (измерено) • pH 4,0–6,5 • Na⁺ 140 ммоль, K⁺ 5 ммоль, Cl⁻ 98 ммоль, ацетат 27 ммоль, глюконат 23 ммоль и Mg²⁺ 1,5 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Поскольку индивидуальные буферированные солевые растворы имеют различный состав, рассматривать их как «класс» инфузионного раствора (такой, что эффекты использования одного препарата могут быть отнесены к другим или ко всем), нецелесообразно
PlasmaLyte A	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 294 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: неизвестно • pH 7,4 • Na⁺ 140 ммоль, K⁺ 5 ммоль, Cl⁻ 98 ммоль, ацетат 27 ммоль, глюконат 23 ммоль и Mg²⁺ 1,5 ммоль 	



Изотонический раствор натрия хлорида рекомендуется для инфузионной реанимации первой линии для пациентов с гиповолемией в результате потери жидкости из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и развитием у них гипохлоремического метаболического алкалоза, так же традиционно для пациентов с диабетическим кетоацидозом. Хотя эти рекомендации не были протестированы в испытаниях, которые имели адекватные размеры выборки для выявления различия в пациент-ориентированных результатах.

Кристаллоидная (и коллоидная) инфузионная реанимация в настоящее время не пользуется популярностью у пациентов с тупой и проникающей травмой [43]. В этой группе на основе псевдо-рандомизированного исследования [44] принята концепция реанимации, контролирующей повреждение, которая допускает низкое артериальное давление. У пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) изотонический раствор натрия хлорида предпочтительнее альбумина, поскольку использование альбумина приводит к высокой смертности [45]. В испытаниях на животных сделаны выводы, что повышенная смертность связана с гипотоничностью жидкости-носителя, а не альбумина как такового [46]. Эти результаты также говорят о том, что правильней использовать физиологический раствор, а не гипотонический солевой раствор. Хотя стоит отметить, что догоспитальная реанимация с использованием гипертонического солевого раствора не оказалась полезной у пациентов с ЧМТ.

Буферированные солевые растворы. Беспокойства по поводу возникновения побочных эффектов, связанных с высоким содержанием хлоридов в физиологическом растворе, привели к увеличению использования буферированных кристаллоидов. В этих растворах концентрация хлорида уменьшается путем замены других анионов с целью достижения химического состава, близкого к составу внеклеточной жидкости. Преобладающими анионами во внеклеточной жидкости являются хлориды и бикарбонаты, но растворы, содержащие бикарбонат нестабильны в пластиковых полимерных контейнерах; поэтому вместо бикарбонатов используются альтернативные анионы, такие как лактат, ацетат, глюконат и малат [48]. Выбор замещенного аниона определяется нужными физико-химическими свойствами, фармакокинетикой и коммерческими соображениями. В частности, выбранные анионы должны быть нетоксичными, быстро и эффективно метаболизироваться, не подвергаться влиянию

Таблица 2. Состав наиболее часто используемых коллоидных растворов

	Характеристика и состав на литр	Комментарии
Альбумин 4%	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 250 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 260 мОсм / кг (измерено) • рН 6,7-7,3 • Na⁺ 140 ммоль, Cl⁻ 128 ммоль и октаноат 6,4 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Продукт фракционирования крови, таким образом имеется теоретический риск передачи заболевания • Дорогой по сравнению с кристаллоидными растворами и искусственными коллоидами
Альбумин 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 309 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 309 мОсм/кг (измерено) • рН 6,4-7,4 • Na⁺ 130-160 ммоль, K⁺ <2 ммоль, Cl⁻ ~ 130 ммоль, каприлат натрия 4 ммоль и натрий N - ацетил триптофанат 4 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Объемный эффект (1 л примерно эквивалентен 1,4 изотонического раствора натрия хлорида) • Противопоказан при ЧМТ • Рекомендуются пациентам с сепсисом, которые не стабилизированы кристаллоидом • Полезен для пациентов с циррозом и инфекцией
Альбумин 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 130 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 130 мОсм/кг (измерено) • рН 6,7-7,3 • Na + 48-100 ммоль и октаноат 32 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Более низкие Na⁺ и Cl⁻ нагрузки на грамм альбумина в сравнении с 4% или 5% альбумина • При добавлении к кристаллоидам (для поддержания сывороточного альбумина > 30 г / л) он не улучшает результаты у взрослых с сепсисом; возможный положительный эффект у пациентов с септическим шоком
Альбумин 25%	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 312 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 2 мОсм/кг (измерено) • рН 6,4-7,4 • Na⁺ 130-160 ммоль, K⁺ <1 ммоль, Cl⁻ ~ 130 ммоль, каприлат натрия 4 ммоль и натрий N - ацетил триптофанат 4 ммоль 	
6% ГЭК (130/0,4) в изотоническом растворе	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 308 мОсм / л (рассчитано) • Осмоляльность: 304 мОсм/кг (измерено) • рН 4,0-5,5 • Na + 154 ммоль и Cl⁻ 154 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Объемный эффект сопоставим с альбумином • Нефротоксичен: по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида отмечается повышение уровня креатинина плазмы и риск развития ОПП, требующего ЗПТ у пациентов в критическом состоянии
6% ГЭК (130/0,4) в буферированном растворе	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 286 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: 283 мОсм/кг (измерено) • рН 5,7-5,5 • Na⁺ 137 ммоль, K⁺ 4 ммоль, Cl⁻ 110 ммоль, ацетат 34 ммоль и Mg²⁺ 1,5 ммоль 	
6% ГЭК (130/0,4) в растворе Рингера ацетат	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 296 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: нет данных • рН 5,6-6,4 • Na⁺ 140 ммоль, K⁺ 4 ммоль, Cl⁻ 118 ммоль, Ca²⁺ 2,5 ммоль, ацетат 24 ммоль, малат 5 ммоль и Mg²⁺ 1,0 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичность: по сравнению с ацетатом Рингера, повышенный риск развития ОПП, требующей ЗПТ, и повышенный риск смерти у пациентов с сепсисом и септическим шоком
Сукцинированный желатин 4%	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 274 мОсм / л (рассчитано) • Осмолярность: НК • рН 7,4 • Na + 154 ммоль и Cl⁻ 120 ммоль 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет больших рандомизированных исследований • Риск угрожающей жизни анафилаксии. • Повышенный риск развития ОПП по данным обсервационных исследований
Полижелин 3.5%	<ul style="list-style-type: none"> • Осмолярность: 301 мОсм/л (рассчитано) • Осмоляльность: нет данных • рН 7,3 • Na⁺ 145 ммоль, K⁺ 5,1 ммоль, Cl⁻ 145 ммоль и Ca²⁺ 6,25 ммоль 	



печеночной и / или почечной дисфункции, и должны иметь рН, который не вызывает гемолиз или повреждение эндотелия [48]. Например, лактат можно использовать у пациентов без тяжелой дисфункции печени, потому что он подвергается глюконеогенезу и входит в цикл Кребса через ацетил-кофермент А. Ацетат также быстро метаболизируется, в том числе через внепеченочные пути, что делает его теоретически привлекательным для использования в пациенты с повреждением печени или ее дисфункцией. Одно предупреждение говорит о том, что использование ацетата в гемодиализных растворах приводило к гипотензии, дисфункции миокарда и метаболическим нарушениям. Цитрат, хотя и используется в диализирующих жидкостях, не является компонентом буферных растворов кристаллоидов, по-видимому, из-за опасений относительно его способности к хелатированию кальция. В дополнение к аниону, замещающему хлорид, буферные растворы могут содержать катионы, отличные от натрия (например, калий, кальций и магний), в концентрациях, близких к концентрациям во внеклеточной жидкости человека. Некоторые буферированные солевые растворы относительно гипотоничны, то есть имеют более низкую концентрацию натрия, чем внеклеточная жидкость. Чрезмерное введение таких солевых растворов может привести к гиперлактатемии, метаболическому алкалозу, гипотоничности (для соединений, содержащих лактат натрия) и кардиотоксичности (для соединений, содержащих ацетат). Если растворы, содержащие кальций, вводятся совместно с цитратными эритроцитами, во время введения могут образовываться микротромбы. Гипотонические кристаллоиды противопоказаны пациентам с черепно-мозговой травмой из-за их возможности вызывать или ухудшать отек мозга.

Коллоидные растворы.

Имеющиеся коммерческие коллоидные растворы представляют собой суспензии больших плазменных или полусинтетических молекул, которые не могут пройти через неповрежденные полупроницаемые мембраны. Продолжительность внутрисосудистого нахождения коллоида, зависит от скорости метаболизма и клиренса молекул, которые входят в состав. Как правило, увеличение внутрисосудистого объема достигается производными плазмы и на 4–6 ч дольше, чем производимые полусинтетическими коллоидами (1–4 ч), хотя фактическая длительность может существенно различаться у разных пациентов. Теоретическое преимущество коллоидов в сравнении с



кристаллоидами заключается в том, что в результате использования коллоидов уменьшается интерстициальный отек, так как коллоиды снижают количество жидкости в тканях и равнозначно увеличивает внутрисосудистый объем. Традиционное учение, основанное на уравнении [38] Старлинга, заключается в том, что 3 л изотонического раствора кристаллоида производит такое же увеличение внутрисосудистого объема, что и 1 л коллоидов [49]. Часто упоминаемым правилом «3: 1» называют эффект увеличения объема для пропаганды использования коллоидов при инфузионной реанимации, особенно у пациентов с высоким риском, в частности у пациентов с тяжелой травмой, сепсисом или ожогами. Однако данные высококачественных слепых РКИ, сравнивающих безопасность и эффективность запатентованных коллоидных и кристаллоидных растворов, неоднократно показывают весьма недостаточный эффект увеличения объема, с соотношением внутрисосудистого расширения около 1: 1,4, для коллоидов по сравнению с кристаллоидами [7–9,50]. Лечение коллоидными растворами может также уменьшить давление фильтрации за счет увеличения онкотического давления, что также может привести к снижению СКФ; Тем не менее клиническая значимость этого эффекта неясна [51-53].

Человеческий альбумин. Из доступных коллоидов человеческий альбумин традиционно считался наиболее физиологически подходящим раствором для восполнения жидкости и после появления возможности фракционировать кровь, широко использовался во время Второй мировой войны [54]. Однако, высокая стоимость альбумина, необходимость его хранения в стеклянных емкостях и вероятность передачи заболеваний с продуктами, полученными из крови, уменьшили его популярность, когда появились альтернативные полусинтетические коллоиды.

В физиологических условиях альбумин является преобладающим белком в плазме и главным фактором плазменного коллоидного онкотического давления. В норме биологический период полувыведения альбумина составляет 15 дней. Эндогенный альбумин обладает многими физиологическими функциями, такими как действие в качестве буферной молекулы, важный носитель как для эндогенных, так и для экзогенных молекул, и основной внеклеточный антиоксидант. Коммерческий человеческий альбумин доступен в виде термообработанного 4-5% альбумина (изотонический препарат) и в виде концентрированных (как правило, 20% или 25%



раствор альбумина) гиперонкотических препаратов, которые содержат более низкую долю натрия, чем 4-5% раствор.

В целом, использование альбумина или физиологического раствора для восполнения жидкости дает аналогичные результаты в популяции ОИТ. В исследовании Saline Versus Fluid Evaluation (SAFE) [50], 6997 пациентов из 16 ОИТ в Австралии и Новой Зеландии были рандомизированы для получения ответа на введение 4% альбумина или нормального физиологического раствора. Смертность от всех причин в течение 28 дней была одинаковой в обеих группах, хотя были замечены разные эффекты в некоторых подгруппах пациентов (см. ниже). В исследовании сообщается об органоспецифических эффектах альбумина и физиологического раствора с использованием шкал SOFA², RIFLE³ (ESRD) и KDIGO⁴. Эти шкалы рассчитываются по уровню диуреза и концентрации креатинина в плазме для оценки ОПН. Исследователи не обнаружили разницы между альбумином и изотоническим раствором натрия хлорида в отношении функции почек по показателям SOFA или в отношении количества пациентов, получавших лечение с заместительной почечной терапией (ЗПТ). Следовательно, текущие данные из высококачественных РКИ показывают, что, по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида, альбумин не снижает смертность в смешанных популяциях пациентов ОИТ общего профиля [50], включая тех, у кого была гипоальбуминемия [55], и, что важно, он не повышает риск ОПН. В исследовании SAFE у пациентов с тяжелой ЧМТ, получающих 4% альбумин в гипотоническом растворе увеличилась смертность вследствие развития внутричерепной гипертензии за счет несколько гипотоничного носителя, что делает этот препарат противопоказанными в данной группе больных [45,46]

У пациентов с сепсисом данные относительно того, является ли уменьшение смертности от введения альбумина для инфузионной терапии или от поддержания концентрации сывороточного альбумина сомнительны [50,51,55].

В последующем скорректированном анализе данных исследования SAFE, инфузионная терапия с альбумином, а не солевым раствором снизили смертность [50].

² Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – Оценка органной недостаточности)

³ Шкала RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure) – Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Конечная стадия почечной недостаточности

⁴ KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes – Глобальное улучшение исходов почечных заболеваний

Таблица 3 Исследования, сравнивающие различные растворы (в хронологическом порядке)

Популяция	Цели терапии	Исходы	Результаты	Внедрение в клиническую практику	ССылка
52 донора почки со смертью мозга (Франция, 1996)	6% ГЭК (200 / 0,62) максимум 33 мл / кг, затем желатин, если необходимо, по сравнению только с желатином	Креатинин плазмы в течение первых 10 дней и доля реципиентов, получавших гемодиализ или гемофильтрацию в течение первых 8 дней	Креатинин плазмы и лечение гемодиализом или гемофильтрацией увеличилось у реципиентов доноров, которым вводился ГЭК; три образца биопсии в группе ГЭК имели осмотические нефроподобные поражения в канальцах	Поддерживает утверждение, что ГЭК является нефротоксичным; ГЭК не должен использоваться у потенциальных доноров почек	66
129 взрослых с тяжелым сепсисом или септическим шоком в трех отделениях интенсивной терапии (Франция, 2001 г.)	6% ГЭК (200 / 0,6) против 3% модифицированного желатина	ОПП (удвоение Креатинин плазмы или потребность в ЗПТ)	ОПП увеличилось в группе ГЭК	ГЭК не следует использовать при сепсисе у взрослых	10
Исследование SAFE: (Saline versus Albumin Fluid Evaluation - Оценка инфузии изотонического раствора натрия хлорида против альбумина 6 997 взрослых в смешанных медицинских, хирургических и специализированных отделениях интенсивной терапии (Австралия и Новая Зеландия, 2004)	4% альбумин в отделении интенсивной терапии до 28 дней после включения в сравнении с изотоническим раствором натрия хлорида (для тех же показаний)	28-дневная летальность от всех причин	Нет разницы в 28-дневной летальности; Альбумин, связан с повышенной летальностью у пациентов с ЧМТ	в целом, изотонический раствор натрия хлорида и альбумин дают одинаковые результаты, но изотонический раствор натрия хлорида дешевле и поэтому предпочтительнее; у больных с ЧМТ следует избегать альбумина	50

Популяция	Цели терапии	Исходы	Результаты	Внедрение в клиническую практику	ССылка
<p>VISEP (<u>V</u>olume Substitution and <u>I</u>nsulin Therapy in Severe <u>S</u>epsis - Объемная заместительная и инсулиновая терапия при тяжелом сепсисе) 537 взрослых с сепсисом (Германия, 2008)</p>	<p>10% ГЭК (200 / 0,5) в ОРИТ в сравнении с модифицированным лактатом Рингера (для тех же показаний)</p>	<p>28 дневная летальность и среднее значение по шкале SOFA</p>	<p>Нет различий в 28-дневной летальности или средней оценке SOFA; ГЭК связана с повышением частоты ОПП и ЗПТ</p>	<p>ГЭК 200/0,5 не следует использовать при сепсисе у взрослых</p>	7
<p>CHEST (<u>C</u>rystalloid versus <u>H</u>ydroxyethyl <u>S</u>tarch <u>T</u>rial –Исследование кристаллоиды против ГЭК): 7000 взрослых в смешанных терапевтических, хирургических и специализированных отделениях интенсивной терапии (Австралия и Новая Зеландия, 2012)</p>	<p>6% ГЭК (130 / 0,4) максимум 50 мл / кг в день, затем нормальный физиологический раствор, в то время как в ОИТ до 90 дней после поступления по сравнению с нормальным физиологическим раствором (для тех же показаний)</p>	<p>90-дневная летальность от всех причин</p>	<p>Нет разницы в 90-дневной летальности; ГЭК связаны с увеличением использования ЗПТ и увеличением креатинина; отсутствие благотворного влияния ГЭК на исходы</p>	<p>Поддерживает утверждение, что ГЭК является нефротоксичным; ГЭК не следует давать пациентам в отделении интенсивной терапии</p>	9
<p>6S (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock Крахмалы при тяжелом сепсисе и септическом шоке Скандинавии): 804 пациента с тяжелым сепсисом в отделениях интенсивной терапии (Дания, Норвегия, Финляндия и Исландия, 2012 г.)</p>	<p>6% ГЭК (130 / 0,42) максимум 33 мл / кг в день, затем ацетат Рингера, пока находится в ОРИТ, до 90 дней после включения в исследование по сравнению только с ацетатом Рингера</p>	<p>Комбинированный исход: смерть или терминальная болезнь почек через 90 дней после рандомизации, потребность в ЗПТ</p>	<p>ГЭК связана с повышенным риском неблагоприятного исхода и увеличением доли пациентов, нуждающихся в ЗПТ</p>	<p>ГЭК не следует давать пациентам с сепсисом; ГЭК по-прежнему связаны с неблагоприятными результатами, несмотря на использование «более безопасной» прописи</p>	8

Популяция	Цели терапии	Исходы	Результаты	Внедрение в клиническую практику	ССылка
CRISTAL (The Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill): 2,857 пациентов с острой гиповолемией поступили в отделения интенсивной терапии (Франция, Северная Африка, Бельгия и Канада, 2013 г.)	Коллоидный раствор по сравнению с кристаллоидным раствором (используемый препарат выбирает лечащий врач)	28-дневная летальность	Нет разницы в 28-дневной смертности; вторичные исходы (показатели дисфункции органов и 90-дневной смертности) лучше у коллоидов	Это единственное крупное исследование, предполагающее, что коллоиды обладают преимуществами по сравнению с кристаллоидами; "не ослепленный" характер исследования увеличивает риск предвзятости, но совокупность доказательств показывает преимущество кристаллоидов перед коллоидами	67
ALBIOS (<u>A</u> lbumin <u>I</u> talian <u>O</u> utcome <u>S</u> epsis Влияние альбумина на исходы сепсиса в Италии): 1818 пациентов с тяжелым сепсисом в отделениях интенсивной терапии (Италия, 2014 г.)	Кристаллоиды плюс 20% альбумин для поддержания концентрации сывороточного альбумина > 30 г / л по сравнению с одними кристаллоидами	28-дневная летальность от всех причин	Нет разницы в 28-дневной смертности; Введение альбумина, связано со снижением смертности у пациентов только с септическим шоком	Введение альбумина не снижает смертность у пациентов с сепсисом; Возможное преимущество у пациентов с септическим шоком носит предварительный характер	51
SPLIT (The 0.9% <u>S</u> aline vs <u>P</u> lasma- <u>L</u> yte 148 (PL-148) for <u>I</u> CU fluid <u>T</u> herapy Изотонический раствор натрия хлорида против Плазмалита при инфузионной терапии в ОРИТ): 2278 пациентов, поступивших в ОРИТ, нуждающихся в инфузионной терапии кристаллоидами (Новая Зеландия, 2015)	Буферированные кристаллоиды (Плазмалит-148) в сравнении с изотоническим раствором натрия хлорида	Доля пациентов с ОПП (удвоение креатинина или прирост креатинина на 0,5 мг/дл выше уровня 3,96 мг/дл)	Нет разницы в частоте ОПП	Кластерное пилотное исследование; высокая пропорция плановых хирургических больных и относительно малые объемы инфузии; тем не менее имеются обоснования для более крупной III фазы исследования у пациентов высокой категории риска	39

Популяция	Цели терапии	Исходы	Результаты	Внедрение в клиническую практику	ссылка
SALT-ED (<u>S</u> aline <u>a</u> gainst <u>L</u> actated Ringer's or <u>P</u> lasma- <u>L</u> yte in the <u>E</u> mergency <u>D</u> epartment Изотонический раствор натрия хлорида против Рингера лактата или плазмалита в отделении неотложной помощи) : 13 347 взрослых, которых лечили кристаллоидами в одном отделении неотложной помощи, (США, 2018)	Буферированные кристаллоиды (Плазмалит-А или лактат Рингера) в сравнении с изотоническими раствором натрия хлорида	Дни без госпитализации (количество дней после выписки до 28 дня у выживших больных)	Нет разницы в днях без госпитализации; снижение частоты больших неблагоприятных почечных событий в группе буферированных кристаллоидов	Открытое, многокластерное перекрестное одноцентровое рандомизированное исследование; предполагается, что неблагоприятные почечные события менее распространены при использовании буферированных кристаллоидов, в сравнении с изотоническим раствором натрия хлорида	40
SMART (I <u>s</u> otonic <u>S</u> olutions and <u>M</u> ajor <u>A</u> dverse <u>R</u> enal <u>E</u> vents <u>T</u> rial - Исследование изотонические растворы и большие неблагоприятные почечные события) : 15 802 взрослых, которых лечили кристаллоидными растворами в отделениях интенсивной терапии в одном центре (США, 2018)	Буферированные кристаллоиды (Плазмалит-А или лактат Рингера) в сравнении с изотоническими раствором натрия хлорида	MAKE30	Снижение частоты MAKE30 в группе буферированных кристаллоидов (NNT ¹ 99); снижение внутрибольничной смертности в группе буферированных кристаллоидов (P = 0,06)	Открытое, многокластерное перекрестное одноцентровое рандомизированное исследование; предполагается, что неблагоприятные почечные события менее распространены при использовании буферированных кристаллоидов, в сравнении с изотоническим раствором натрия хлорида	

¹ NNT, number needed to treat; количество больных которое должно быть пролечено данным методом, чтобы у одного больного был эффект



Использование гиперонкотических растворов (20-25%) альбумина для инфузионной терапии и поддержания концентрации альбумина в сыворотке оценивали в исследовании (ALBIOS) [51]. В этом открытом РКИ 1818 больных в критическом состоянии с сепсисом и септическим шоком были распределены случайным образом: получающие 20% альбумин и кристаллоидный раствор (добавление альбумина для достижения и поддержания целевой концентрации сывороточного альбумина ≥ 30 г / л) и получающие только кристаллоиды. Исследователи ALBIOS сообщили об отсутствии межгрупповых различий в доле пациентов получающих ЗПТ или общей смертности. Последующий анализ обнаружили снижение смертности в подгруппе пациентов с септическим шоком [51].

Два довольно небольших рандомизированных исследования ($n = 126$ и $n = 110$, соответственно), проведенных у пациентов с циррозом либо спонтанным бактериальным перитонитом, либо другой бактериальной инфекцией показал, что добавление концентрированного альбумина к терапии антибиотиками снижает риск почечной недостаточности и летальность [58,59].

В двух небольших РКИ пациенты с гипопроотеинемией и с острым повреждением легких, получавшие фуросемид были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения концентрированного альбумина или изотонического раствора натрия хлорида. Терапия с альбумином улучшило оксигенацию и другие критерии дисфункции органов, но оба испытания были слишком небольшими, чтобы сделать окончательный вывод о потенциальных преимуществах концентрированного альбумина в этой популяции [60,61].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в целом альбумин эквивалентен физиологическому раствору для инфузионной терапии критическим больным, но может иметь положительные эффекты у пациентов с сепсисом и со спонтанным бактериальным перитонитом или другими бактериальными инфекциями. Изоонкотический альбумин (4% или 5%) в гипотоническом растворе противопоказан у пациентов с острой ЧМТ.

Гидроксиэтилкрахмал. Высокомолекулярное соединение, состоящее из полимеризованных остатков декстрозы (глюкозы). Источник получения - природный крахмал (амилопектин), из сорго, кукурузы или картофеля, являются наиболее



распространёнными полусинтетическими коллоидами во всем мире [13]. ГЭК поставляются в солевых или буферных растворах в 500 мл биосовместимых пластиковых полимерных контейнерах.

ГЭК различаются по их концентрации (г/100 мл, выраженные в процентах), средней молекулярной массе и степени молярного замещения, при которой свободные гидроксильные группы остатков декстрозы замещаются гидроксиэтиловыми группами по связям C2/C6. Например, раствор ГЭК с концентрацией 10 г/100 мл, средней молекулярной массой 200 кДа и 6 гидроксиэтильными группами на 10 глюкозных остатков обозначены как 10% ГЭК (200/0,6). Структура ГЭК также влияет на восприимчивость её молекул к гидролизу неспецифической амилазой в плазме. Высокая степень молярного замещения и увеличение замещения на углерод C2 молекулы глюкозы, представляющая собой повышенное соотношение C2/C6, защищает от ферментативных реакции, тем самым продлевая продолжительность жизни в плазме, увеличение ОЦК и повышение потенциала для накопления в ретикулоэндотелиальной системе.

Ранние, гиперонкотические ГЭК, такие как 10% растворы, имели высокую молекулярную массу (> 200 кДа) и высокую степень молярного замещения ($> 0,6$). Использование таких 10% растворов ГЭК (200/0,6) было связано с повышенным риском развития ОПН, частого использования ЗПТ, зуда и коагулопатии [7,10]. С учетом этих данных, производители решили выпускать менее концентрированные ГЭК растворы с более низкой молекулярной массой, например 6% HES с молекулярной массой 130 кДа и молярным замещением около 0,4 (обозначенные 6% ГЭК (130 / 0,4)). Эти новые составы ГЭК стали широко использоваться для инфузионной терапии, особенно у пациентов, подвергающихся обширным оперативным вмешательствам и у пациентов с травмой и сепсисом. К сожалению, растворы ГЭК второго поколения оказались также нефротоксичными [62]. Синтетические коллоиды, в частности растворы ГЭК, являются известной причиной осмотического нефроза (который характеризуется вакуолизацией, набуханием и накоплением коллоидов в клетках канальцев) [63,64], и их способность к развитию ОПН теперь также доказана. Крупные высококачественные слепые РКИ продемонстрировали дозозависимое побочное действие 6% ГЭК (130/0,42) в ацетате Рингера включая риск смерти и потребность в ЗПТ у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, а также более частое использование ЗПТ в общей популяции

**Таблица 4. Исследования, сравнивающие инфузию с отсутствием инфузии или различными количествами инфузии
(в хронологическом порядке)**

Популяция	Цели терапии	Исходы	Результаты	Внедрение в клиническую практику	ссылка
126 пациентов с циррозом и спонтанным бактериальным перитонитом из одного центра (Испания, 1999)	Внутривенное введение цефотаксима и фиксированной дозы альбумина по сравнению с внутривенным введением только цефотаксима	Развитие почечной недостаточности или смерть	Смертность и частота почечной недостаточности были ниже у пациентов, получавших альбумин	Введение альбумина улучшало результаты, но неизвестно специфичен ли этот эффект для альбумина или он также имел бы место, если бы вводили другую жидкость	58
FACTT (F luid and C atheter T reatment T rial Исследование инфузия и катетеры при лечении): 1000 пациентов с острым повреждением легких или ОРДС (США, 2006)	Консервативная стратегия против либеральной стратегии	60-дневная летальность	Нет разницы в смертности; консервативная инфузионная стратегия позволила улучшить показатели оксигенации и повреждения легких, а также увеличить количество дней без ИВл и дней вне ОРИТ	Результаты подтверждают использование консервативной инфузионной стратегии у пациентов с острым повреждением легких	94
FEAST (The F luid E xpansion as S upportive T herapy Инфузионная экспансия как поддерживающая терапия): 3141 ребенок с лихорадкой и нарушениями перфузии (Кения, Уганда и Танзания, 2011)	Инфузионный болюс 5% альбумина или изотонического раствора натрия хлорида против отсутствия инфузионного болюса	48 часовая летальность	Инфузионный болюс увеличивал летальность; нет разницы между инфузионными болюсами альбумина и изотонического раствора натрия хлорида	В условиях ограниченных ресурсов следует избегать инфузионных болюсов у критически больных детей с нарушенной перфузией; последствия для стран с высоким уровнем дохода неясны	96

Популяция	Цели терапии	Исходы	Результаты	Внедрение в клиническую практику	ССылка
110 пациентов с циррозом и инфекциями, отличными от спонтанного бактериального перитонита) (Испания, 2012)	антибиотик + фиксированная доза альбумина против одного антибиотика	Выживание к 3 месяцу	Нет разницы между группами	Небольшое исследование, которое не представило доказательств для введения альбумина пациентам с циррозом и инфекцией	59
CLASSIC (<u>C</u> onservative vs. <u>L</u> iberal <u>A</u> pproach to Fluid Therapy of <u>S</u> eptic <u>S</u> hock in <u>I</u> ntensive <u>C</u> are – Консервативный подход против либерального в лечении септического шока в интенсивной терапии): 152 взрослых с септическим шоком, которые прошли лечение в отделениях интенсивной терапии (Дания, 2016 г.)	Рестриктивные и либеральные (стандартная помощь) подходы к инфузионной интенсивной терапии	Количество жидкости для инфузионной реанимации в первые 5 дней и в течение всего пребывания в отделении интенсивной терапии	В группе рестриктивной терапии объем инфузии был значительно меньше; вторичные исходы (ишемические события, усугубление ОПП и смерть) были лучше в группе рестриктивного режима; статистическая достоверность наблюдается в уменьшении ОПП)	Исследование подтверждает целесообразность и биологическое обоснование большого исследования ограничения жидкости у пациентов с септическим шоком; смертность и почечная функция должны стать основными показателями	93
212 взрослых с септическим шоком, поступивших в отделение неотложной помощи (Замбия, 2017)	Протокол ранней инфузионной реанимации в сравнении с обычной терапией	Внутрибольничная летальность	Протокол ранней инфузионной реанимации увеличил внутрибольничную летальность; пациенты в этой группе получали больше жидкости, и большее количество пациентов получали вазопрессоры, чем в группе обычной помощи	Введение большего количества жидкости и вазопрессорных агентов не всегда может быть полезным у пациентов с септическим шоком; срочно необходимы дальнейшие исследования в таких условиях; последствия для стран с высоким уровнем дохода неясны	97

Популяция	Цели терапии	Исходы	Результаты	Внедрение в клиническую практику	ссылка
RELIEF (RE strictive Versus LIb eral F luid Therapy in Major Abdominal Surgery): 3000 взрослых, перенесших большие абдоминальные операции (Австралия, 2018)	Сравнение рестриктивного и либерального (стандартное лечение) режима инфузионной терапии	Выживание без инвалидизации к одному году	Нет различий в выживаемости без инвалидизации, но в группе либеральной инфузионной терапии, частота ОПП, инфекций в местах хирургического вмешательства и частота ЗПТ была ниже	Рестриктивный режим инфузионной терапии может быть вреден у взрослых при больших абдоминальных операциях	99



пациентов в ОРИТ, получивших 6% ГЭК (130/0,4) в солевом растворе [8,9]. Мета-анализ объединенных данных постоянно демонстрируют существенное увеличение риска смерти и использования ЗПТ у пациентов, получавших растворы ГЭК [65], и связанная с ГЭК нефротоксичность также очевидна в почках, пересаженных от доноров, которые получали растворы ГЭК [66].

В открытом исследовании, в котором сравнивались коллоиды и кристаллоиды, лечащие врачи были свободны выбирать конкретный раствор (и многие из них выбрали ГЭК в качестве коллоидного раствора), некоторые вторичные исходы показали преимущество коллоидов [67]. Хотя некоторые публикации интерпретировали результаты этого испытания, как поддерживающие использование растворов ГЭК для конкретных ситуаций [68], совокупность имеющихся данных свидетельствует о том, что растворы ГЭК несут необоснованный риск токсичности и не дают преимущество перед кристаллоидами. Кроме того, применение ГЭК не дает никаких заметных преимуществ, связанных со смертностью и другими, связанными с пациентами, исходами [65]. В результате авторитетные регуляторы, такие как FDA и EMA ⁵, установило ограничения на использование ГЭК у пациентов высокого риска [69,70]. В 2013 году EMA просила, чтобы проводились исследования по использованию лекарственных средств для проверки соблюдения клиницистами этих ограничений. Результаты из этих исследований показали, что ГЭК использовалась вопреки ограничениям; в результате EMA рекомендовала ограничить разрешения на продажу растворов ГЭК и использование растворов ГЭК у больных в критическом состоянии, пациентов с сепсисом или ожогами во всему Евросоюзу [71].

Желатин. Желатин получают путем гидролиза из бычьего или свиного коллагена. Наиболее распространенными препаратами являются сукцинированный желатин и мочевино-связанный желатин, оба имеют длительный срок хранения. Они поставляются в 500 мл физиологического раствора в полимерных контейнерах. Желатин обладает относительно низкой молекулярной массой (30-35 кДа) и

⁵ EMA - European Medicines Agency - Европейское агентство лекарственных средств — агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее.



увеличивает ОЦК на 1-2 ч, после чего он метаболизируется и выводится из организма через почки.

Использование жидкостей на основе желатина связано с повышенным риском развития ОПН вследствие накопления желатина в ретикулоэндотелиальной системе [72], и они также могут вызвать опасную для жизни анафилаксию [73]. Действительно, искусственные коллоидные растворы, содержащие желатин, обладают такой же токсичностью, что и растворы ГЭК [74]. Например, введение животным растворов желатина или растворов ГЭК, продемонстрировало схожую капиллярную дилатацию, повреждение базальной мембраны эпителиальных клеток, трубчатую вакуолизацию и повышенную клеточную смерть.

Более того, хотя обе группы животных, получивших лечение, показали увеличение интерстициального отека и гибель клеток проксимальных трубочек с щеточной каемкой, а также повышение уровня мочевины и креатинина в плазме эти изменения были еще больше у животных, получавших растворы желатина, чем у тех, кто получал растворы ГЭК [63]. Нет никаких клинических масштабных испытаний, сравнивающих эффективность и безопасность растворов желатина с другими инфузионными жидкостями и их роль в инфузионной терапии четко не определена

Что касается растворов ГЭК, то в отсутствие каких-либо данных о предполагаемых преимуществах растворов желатина над кристаллоидами, их дальнейшее использование это не оправдывает [75].

Водно-электролитный баланс (ВЭБ) при почечной недостаточности.

Почечная недостаточность, как острая, так и хроническая, может иметь клинически важное влияние на ВЭБ. У пациентов с олигоурической ОПН, наиболее важными из этих эффектов являются накоплением жидкости и/или пониженная способность выделять избыток жидкости. У пациентов с хроническим заболеванием почек (ХПН) или выраженной протеинурией, накопление жидкости может вызвать отеки в большом и малом круге [76]. Задержка жидкости также вносит значительный вклад в системную гипертензию и имеет неблагоприятное воздействие на функцию сердца, особенно диастолическую дисфункцию. Эти изменения способствуют развитию кардиоренального синдрома [77], в котором удержание жидкости усугубляется гипертонией, отеком и сердечной дисфункцией, еще более усугубляющей задержку



жидкости. В результате эпизоды острой сердечной недостаточности или острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, в свою очередь, связаны с эпизодами острой хронической почечной дисфункции с последующим снижением клубочковой фильтрации [78]. В дополнении, уремия, по-видимому, способствует сердечной дисфункции, что еще более усугубляет последствия накопления жидкости.

У таких пациентов диуретическая терапия может поддерживать баланс жидкости до определенного момента, но может не предотвратить перегрузку жидкостью. Как только ХПН продвинется к ESRD (терминальной почечной недостаточности), единственный способ контролировать количество жидкости пациента и предотвращать ее накопление, это ограничение потребления жидкости и, когда это окажется неадекватным, удаление жидкости с помощью ЗПТ или диализа [79]. Эта ситуация неизбежно подвергает пациента риску между крайностями, перегрузкой жидкостью и недостатком ее, и гипотония во время прерывистого гемодиализа. Использование перитонеального диализа уменьшает такие колебания в волевическом статусе.

Аналогично, пациенты с ОПН обычно не могут выделять жидкость на удовлетворительном уровне, что делает их восприимчивыми к перегрузке жидкости. Более того, многие причины вызывающие ОПН (особенно сепсис и септический шок), требуют быстрой, высокообъемной инфузионной терапии, использующейся как лечение первой линии. Как только ОПН становится тяжелой и диуретическая терапия неэффективна [80], и баланс жидкости может поддерживаться только ЗПТ. Когда используется ЗПТ, удаление жидкости и управление ею возможно через ультрафильтрацию, но управление жидкостью должно быть адаптировано к индивидуальному пациенту. Часто конкурирующие клинические и биохимические факторы требуют рассмотрения, в том числе гемодинамическая стабильность отдельного пациента, газообмен, контроль уровней натрия, калия и кислотно-щелочной баланс. Оптимальный подход к управлению ВЭБ у пациентов с ОПН остается спорным, поскольку на сегодняшний день рестриктивные и либеральные подходы не были непосредственно сопоставлены в РКИ. В отсутствии таких данных постоянная догма во всем мире такова, что энергичное удаление жидкости или гиповолемиа, была бы вредна для почек пациентов с высоким риском развития ОПН. Однако все большее число данных свидетельствуют о том, что неразумное использование внутривенной инфузионной терапии также несет риск как для почек пациента [81], и что риски



связанны с перегрузкой жидкости и неблагоприятными воздействиями некоторых типов инфузионных растворов на почечную функцию (таблицы 3,4).

Объем жидкости и перегрузка.

Традиционная парадигма управления для пациентов с ОПП или с риском развития ОПП связано с высокообъемной инфузионной терапией. Обычно жидкость первоначально вводится в виде болюса (например, рекомендации по сепсису рекомендуют 30 мл/кг в первый час лечения [82]), а затем в виде инфузии. Эта практика сохраняется, поскольку олигурия является одним из трех важных триггеров для болюсной инфузионной терапии, и последующие изменения объема мочи тогда обычно используется для оценки ответа на эту терапию [5,83,84]. Тем не менее, неизвестно, приводит ли инфузионный болюс (по сравнению с меньшим объемом и инфузии или вообще без инфузии, а также с или без вазоактивной лекарственной терапии) к различным почечным исходам у пациентов с олигурией. Известно, что инфузия для олигоурических пациентов с риском развития ОПП обычно приводит к накоплению жидкости, которое может быть вредным для почек. У здоровых людей, введение 2 л кристаллоидов более 60 мин увеличивает объем почек, что подразумевает развитие отека почки [85]. Так как почка является инкапсулированным органом, такой отек может привести к повышенному сопротивлению венозному оттоку и к почечной ишемии [86-92].

Вышеприведенные соображения ставят вопрос о консервативном подходе к инфузионной терапии, комбинированной при необходимости с инотропной или вазопрессорной поддержкой, для сохранения давления почечной фильтрации и перфузии органов, который может улучшить результаты этих пациентов. В поддержку консервативного подхода результаты пилотного исследования Conservative Versus Liberal Approach to Fluid Therapy of Septic Shock in Intensive Care (CLASSIC) [93] показали, что ОПП происходит реже у пациентов с септическим шоком, которые методом рандомного распределения была назначена рестриктивная инфузионная стратегия. В этом испытании группа рестриктивной стратегии получала в среднем 500 мл по сравнению с 2200 мл в стандартной группе. Аналогичные результаты были получены в исследовании пациентов с острым повреждением легких, у которых средний совокупный баланс жидкости в течение первых 7 дней был минус 136 мл в



группе рестриктивной стратегий и плюс 6692 мл в группе либеральной стратегии [94]. Совокупные данные трех крупных исследований по ранней целенаправленной терапии (РЦОТ), которые предусматривали использование агрессивной инфузионной терапии септического шока в отделении неотложной терапии, не нашли положительного влияния РЦОТ на летальность или функции органов, включая почечную функцию [95]. В исследовании FEAST [96], проведенном у африканских детей, нет различия в результатах, продемонстрированных между группами детей, получавших альбумин, и получавших изотонический раствор натрия хлорида. Однако наблюдалась снижение смертности у детей, у которых инфузионная терапия (как альбумином, так и физиологическим раствором) была ограничена. Исследование в Замбии, показало, что у пациентов, получающих РЦОТ (которые получили в среднем 3,5 л инфузионной жидкости в течение первых 6 часов лечения) увеличилась смертность по сравнению с пациентами, которым проводилась стандартная терапия (в среднем 2,0 л инфузионной реанимации в течение того же периода времени) [97]. В совокупности эти испытания ставят под сомнение предположение о том, что либеральное использование высокообъемной инфузии является полезной, особенно у пациентов с септическим шоком, наиболее распространенной причиной ОПП у больных в критическом состоянии [98].

Противоположные доказательства получены из рандомизированного исследования опубликованного в 2018 году, в котором 3000 пациентов была методом рандомизации назначена рестриктивная или либеральная инфузионная стратегия во время и после крупных абдоминальных хирургических операций [99]. В течение операции и до 24 часов после, пациенты в либеральной и рестриктивной группе получили в среднем 6,1 л и 3,7 л инфузионной жидкости, соответственно. У пациентов, которым проводилась либеральная инфузионная терапия, были более низкие показатели ОПП и инфицирования хирургической раны, и меньше пациентов получали ЗПТ [99]. Эти данные свидетельствуют о том, что доказательства, взятые из исследований у критических больных, особенно с сепсисом, не должны быть руководством для периоперационного управления инфузионной терапией и наоборот.

Хотя механизмы, с помощью которых либеральная инфузионная стратегия может привести, к плохим результатам разьяснены. Быстрая и высокообъемная инфузионная терапия остается общепринятой в клинической практике, из-за опасения, что на фоне



некоррегированной гиповолемии может развиваться ОПП. В настоящее время, однако, эта практика не поддерживается и не опровергается убедительными клиническими испытаниями.

Типы инфузионных растворов.

Типы жидкости, получаемые пациентами с почечным повреждением или при риске развития почечного повреждения, могут влиять как на функцию органа, так и на исход [100]. Эффекты ГЭК, альбумина и желатина уже обсуждались выше; в этом разделе мы сосредоточимся на сравнении двух наиболее часто используемых растворов, изотонический раствор натрия хлорида и раствор с содержанием буфера, у критически больных пациентов.

Значительная часть исследований, подтверждающих использование буферных растворов охотнее, чем физиологического раствора, были получены в наблюдательных исследованиях в периоперационном периоде [36]. Данные из групповых рандомизированных исследований у пациентов, находящихся в критическом состоянии, неуклонно накапливаются, но они недостаточно убедительны. В двойном перекрестном экспериментальном исследовании с рандомизированным групповым дизайном, PlasmaLyte-148 сравнивали с физиологическим раствором в популяции 2278 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии в Новой Зеландии [39]. Исход исследования не выявил различий между двумя группами, в результате воздействия жидкостей на RIFLE-определенное или KDIGO-определенное ОПП или использование ЗПТ. Тем не менее, это пилотное исследование имело ограниченную статистическую мощность и не дает убедительных доказательств о возможной пользе или вреде буферированных растворов по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида [101,102]. Сильнейшими доказательствами на сегодняшний день являются два открытых, мульти-перекрестных, групповых рандомизированных исследования проводимых одновременно в одном академическом центре в США [40,41].

The Saline Against Lactated Ringer's or PlasmaLyte in the Emergency Department (SALT-ED) (Изотонический раствор натрия хлорида против Рингера-лактата или Плазмалита в отделении неотложной помощи). В исследовании SALT-ED сравнили изотонический раствор натрия хлорида с двумя буферными кристаллоидами при лечении всех пациентов в отделении неотложной помощи, которых потом переводили



в другие отделения [40]. Дизайн исследования требовал, чтобы в отделении неотложной помощи выбирался изотонический раствор натрия хлорида или буферный раствор с периодичностью 1 месяц. В течение месяцев, когда лечащие врачи могли использовать буферные растворы они могли выбирать между лактатом Рингера и Плазмалитом А

Основной результат, дни без госпитализации (определяются как количество дней после выписки из больницы до 28 дней) не отличались между группами, хотя вторичные результаты – большие неблагоприятные почечные события, так называемые МАКЕ30 (major adverse kidney events), (применение диализа, увеличение вдвое концентрации креатинина) показали преимущество буферированных растворов. Это преимущество было наиболее заметным у пациентов, со сниженной почечной функции [40].

Исследование SMART [41] (The Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial - Изотонический раствор натрия хлорида и большие неблагоприятные почечные события) проведенное теми же исследователями, также сравнили физиологический раствор с буферными кристаллоидами в открытом групповом рандомизированном исследовании. Пациенты, поступили, во все пять отделений интенсивной терапии одновременно. Распределение для использования либо буферных растворов или изотонического раствора натрия хлорида снова выполняется ежемесячно, а жидкости, используемые в терапевтическом, хирургическом и травматологическом отделении реанимации (которые принимали большинство пациентов из отделения неотложной помощи) были такие же, как и те, которые используются в отделении неотложной помощи во время того же месяца. Хотя участники исследования получили небольшие объемы (в среднем 1 л буферированного раствора против 1,02 л изотонического раствора натрия хлорида), основной результат сравнения - МАКЕ30 (major adverse kidney events) в течение времени от поступления в отделение интенсивной терапии до выписки из госпиталя или до 28 дней после выписки чаще встречался у пациентов в группе получавших изотонический раствор натрия хлорида [41]. Влияние типа жидкости на МАКЕ30 в процентах было также рассмотрено в ряде подгрупп: самый сильный эффект был у пациентов с сепсисом, хотя тест на гетерогенность не дотянул до традиционного уровня статистической значимости.

Было проведено два испытания, где следовали предписанному протоколу лечения и плану статистического анализа [103]. Они разработали новые методы, разделяющие



пациентов на подгруппы и сбор всех данных исследования с помощью электронных медицинских записей, а не традиционный подход. Эти методы оценивали в отдельных подготовительных исследованиях вместо выполнения традиционного пробного мониторинга или проверки данных в рамках исследования [104,105]. Хотя эти два испытания предоставляют самые убедительные доказательства на сегодняшний день в пользу буферированных растворов, следует иметь в виду, что испытания были открытые и проводились в одном центре, а результаты таких испытаний могут опровергаться при повторении в многоцентровых испытаниях [106-109]. Другим важным фактором является то, что самые надежные критерии оценки результатов открытых испытаний это те, которые не подлежат предвзятости. Оценка результата MAKE30, хотя и включает смертность (ориентированный результат), также включает в себя иницирование ЗПТ, которое в открытом дизайне могло быть сильно предвзятым в результате мнения врачей о нефротоксичности изотонического раствора натрия хлорида. Третьим компонентом сложного результата стало удвоение креатинина сыворотки от известного или рассчитанного базового уровня. Исследователи использовали самый низкий уровень зарегистрированного креатинина плазмы в предшествующие 12 месяцев в качестве базового уровня, хотя исследование было лучше, если бы они вместо этого использовали последнее доступное значение перед рандомизацией. Самый надежный результат: смертность в течение 60 дней, - не показал существенной разницы между группами: 11,7% для пациентов, которым назначены буферные растворы, по сравнению с 12,4% получивших физиологический раствор; (относительный риск 0,94, 95% ДИ 0,87–1,02). Эти и другие оговорки были отмечены в редакционной статье, сопровождающей публикацию исследования, в которой имеется вывод, что результаты исследования могут дать представление о выборе внутривенных жидкостей, но они не дают однозначных доказательств для клинической практики [110].

Интерпретация данных SMART41 и SALT-ED4 будет облегчена, когда результаты двух в настоящее время продолжающихся больших многоцентровых слепых РКИ, сравнивающие PlasmaLyte 148 физиологическим раствором у пациентов ОИТ будут опубликованы. Исследование BaSICS (Balanced Solution Versus Saline in Intensive Care Study -Сбалансированные растворы против изотонического раствора натрия хлорида) [111] направлено на привлечение 11 000 пациентов ОИТ в Бразилии, а исследование PLUS (The Plasma- Lyte 148 v Saline – Плазмалит 148 против



изотонического раствора натрия хлорида) [112] - на привлечение 8 800 пациентов в ОРИТ в Австралии и Новой Зеландии. И то и другое исследование нацелены на группы пациентов с более тяжелыми заболеваниями, чем участники SMART, и оба ориентируются на показатель смертности в течение 90 дней в качестве основного результата измерения. В ожидании результатов этих испытаний сохраняется степень неопределенности относительно пользы или вреда нормальных солевых и буферированных растворов у критически больных пациентов, как в целом, так и в конкретных подгруппах. За пределами РКИ, врачи могут разумно предпочесть буферные растворы над изотоническим раствором натрия хлорида, хотя призыв отказаться от использования «физиологического раствора» может оказаться преждевременным [113].

Интерпретация данных исследований.

Основная проблема в определении того, является ли данное количество жидкости или особый тип жидкости выгодно или вредно для почек относится к нашей ограниченной способности оценивать почечную почечное повреждение или вероятную пользу. В идеале, результат должен быть ориентирован на пациента, но единственной ориентированный на пациента мерой почечного повреждения является лечение с ЗПТ, которая является относительно редким событием. В целом слепые исследования, проведенные в общей популяции ОРИТ, доля пациентов, вновь лечившихся ЗПТ, составляет около 6–7% [9,50], тогда как в популяциях, состоящих из пациентов с сепсисом или септическим шоком, эта пропорция может быть около 20% [8]. Таким образом, лечение с помощью ЗПТ не подходит для применения в качестве критерия во II фазе испытаний или пилотных исследований. Лечение с помощью ЗПТ может быть использовано в качестве критерия в III фазе испытаний, хотя и с аналогичными ограничениями, если данные о пользе или вреде не очень сильные или испытание очень большое.

Для повышения чувствительности и поддержания клинической значимости, тяжесть ОПП (как определено критериями RIFLE [114] и KDIGO [115]) широко используется в качестве меры результата, хотя эти оценки были первоначально разработаны как прогностическое средство у пациентов с дисфункциями почек или ТПН. Критерии RIFLE и KDIGO основаны на двух измерениях: концентрация



креатинина в плазме и диурезе. Быстрая инфузионная терапия может разбавить плазменный креатинин [116,117] и увеличить диурез, даже когда у пациентов развивается ОПП [9]. Этот эффект может привести к заблуждению или искажению результатов в клинических исследованиях, особенно когда используются пороговые значения (как в системах оценки ОПН). Эта проблема была очевидна в исследовании (CHEST) [9]: у пациентов попадающих в RIFLE- категории R (риск) и I (повреждение), степень почечного повреждения оцененная по уровню креатинина показывала преимущества изотонического раствора натрия хлорида, тогда как такой показатель как диурез показывал преимущество ГЭК. Для пациентов в категории F (недостаточность) оба показателя показывали преимущество изотонического раствора натрия хлорида.

Конкурирующий риск, определяемый как возникновение событий, которое мешает наблюдению за результатом исследования является признанной и распространенной методологической проблемой исследований в области интенсивной терапии. Самым распространенным конкурирующим риском у критически больных пациентов является смерть, которая препятствует лечению пациента с помощью ЗПТ и/или препятствует регистрации концентрации креатинина выше соответствующего порога, если, например, больной с анурией умирает до того, как накопление креатинина произошло.

Попытки компенсировать такие трудности включают в себя все большее использование анализов конкурирующего риска в планах статистического анализа, и использование комплексных результатов, таких как MAKE30. MAKE можно измерить в разные периоды наблюдения, как правило, через 30 дней или 90 дней, в результате чего есть варианты MAKE30 и MAKE90 соответственно. Тем не менее, подход, который учитывает смерть и удвоение уровня креатинина в сыворотке как эквивалент комплексного результата, кажется ошибочным. Несколько биомаркеров почечного повреждения появились в течение последнего десятилетия (особенно липофалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой и биомаркеры остановки клеточного цикла). Однако их значение как суррогатов для клинически значимых или ориентированных на пациента результатов остается непроверенным [118].

С улучшением выживаемости пациентов с сепсисом и другими формами критических заболеваний, качество жизни, связанное со здоровьем, улучшается [119].



Консенсус, какой способ оценки лучше, еще не достигнут в контексте клинических испытаний. Многокомпонентные общие оценочные системы (такие как Short-Form 36 [5] или Euro-QOL 5 [5]) часто используются, так как последствия критических заболеваний, включают физическое, психоневрологическое и когнитивные нарушения [120]. Однако, как и в других областях медицинских исследований, результаты, представляющие интерес для исследователей, важны и для пациентов - неясны. Такие инициативы, как Core Outcome Measures in Effectiveness Trials - Основные результаты оценки эффективности испытаний (COMET) [121] направлены на решение этих неопределенностей и поощрение соответствующих, стандартизированных отчетов о результатах.

Заключение.

Несмотря на то, что введение внутривенных жидкостей критически больным пациентам является почти универсальным вмешательством, доступная база данных, указывающая на их безопасное и надлежащее использование, скудна и основана главным образом на научных исследованиях, проведенных исследователями (таблицы 3,4). Эти испытания доказали, что ГЭК, наиболее часто применяемый коллоидный раствор, имеет неприемлемый профиль безопасности и не предлагает никаких преимуществ, кроме клинически малозначимого эффекта сохранения объема. Остается несколько нерешенных вопросов, в том числе являются ли буферированные растворы лучше, чем обычный «физиологический раствор», и должны ли intensivисты принимать рестриктивный подход к управлению инфузионной терапией, в целом или отдельных группах пациентов. Наконец, остается открытым вопрос: подходит ли инфузионная терапия в условиях ограниченных ресурсов (где живет большинство населения мира и где недоступна продвинутая органная поддержка), или же должна отличаться.

Список литературы

1. Cosnett, J. E. The origins of intravenous fluid therapy. *Lancet* 333, 768 - 771 (1989).
2. Latta, T. Injections into the veins in cholera. *London Med. Gaz.* 1832, 379-382 (1832).
3. Latta, T. Malignant cholera. *Lancet* 2, 274-277 (1832).
4. Lewins, R. Injection of saline in extraordinary quantities into the veins in cases of malignant cholera. *Lancet* 18, 243-244 (1832).



5. Cecconi, M. et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 41, 1529-1537 (2015).
6. Lee, J. A. Sydney Ringer (1834-1910) and Alexis Hartmann (1898 1964). *Anaesthesia* 36, 1115-1121 (1981).
7. Brunkhorst, F. M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 358, 125-139 (2008).
8. Perner, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 367, 124-134 (2012).
9. Myburgh, J. A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.* 367, 1901-1911 (2012).
10. Schortgen, F. et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357, 911-916 (2001).
11. Landsteiner, K. Zur Kenntniss der antifermentativen lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zentralbl. Bakt.* 28, 357-362 (1900).
12. Kendrick, D. B. *Blood Program in World War II Ch. 1* (US Army Medical Department Office of Medical History, 1994).
13. Finfer, S. et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit. Care* 14, R185 (2010).
14. Hammond, N. E. et al. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: an international cross-sectional study. *PLoS ONE* 12, e0176292 (2017).
15. Boulain, T. et al. Volume expansion in the first 4 days of shock: a prospective multicentre study in 19 French intensive care units. *Intensive Care Med.* 41, 248-256 (2014).
16. Miller, T. E., Bunke, M., Nisbet, P. & Brudney, C. S. Fluid resuscitation practice patterns in intensive care units of the USA: a cross-sectional survey of critical care physicians. *Perioper. Med. (Lond.)* 5, 15 (2016).
17. Vincent, J. L. & DeBacker, D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.* 369, 1726-1734 (2013).
18. Myburgh, J. A. & Mythen, M. G. Resuscitation fluids. *N. Engl. J. Med.* 369, 1243-1251 (2013).
19. Funk, D. J., Jacobsohn, E. & Kumar, A. The role of venous return in critical illness and shock - part I: physiology. *Crit. Care Med.* 41, 255-262 (2013).
20. Funk, D. J., Jacobsohn, E. & Kumar, A. Role of the venous return in critical illness and shock: part II -shock and mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 41, 573-579 (2013).
21. Persichini, R. et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit. Care Med.* 40, 3146-3153 (2012).
22. Scheeren, T. W. & Vos, J. J. Good old physiology in a modern jacket. *Crit. Care Med.* 40, 3309-3311 (2012).
23. McLean, A. S. Echocardiography in shock management. *Crit. Care* 20, 275 (2016).
24. Woodcock, T. E. & Woodcock, T. M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br. J. Anaesth.* 108, 384-394 (2012).



25. Starling, E. H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J. Physiol.* 19, 312-326 (1896).
26. Levick, J. R. & Michel, C. C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc. Res.* 87, 198-210 (2010).
27. Lukasz, A. et al. Endothelial glycocalyx breakdown is mediated by angiotensin-2. *Cardiovasc. Res.* 113, 671-680 (2017).
28. Curry, F. E. Layer upon layer: the functional consequences of disrupting the glycocalyx- endothelial barrier in vivo and in vitro. *Cardiovasc. Res.* 113, 559 561 (2017).
29. Rabelink, T. J. & de Zeeuw, D. The glycocalyx - linking albuminuria with renal and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 11, 667-676 (2015).
30. Graham, T. X. Liquid diffusion applied to analysis. *Phil. Trans. R. Soc.* 151, 183-224 (1861).
31. Yunus, N. a. M., Bellomo, R., Story, D. & Kellum, J. Bench- to-bedside review: chloride in critical illness. *Crit. Care* 14, 226 226 (2010).
32. Wilcox, C. S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J. Clin. Invest.* 71, 726-735 (1983).
33. Pedoto, A. et al. Role of nitric oxide in acidosis-induced intestinal injury in anesthetized rats. *J. Lab. Clin. Med.* 138, 270276 (2001).
34. Gan, T. J. et al. Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesth. Analg.* 88, 992998 (1999).
35. Kellum, J. A., Song, M. & Venkataraman, R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 125, 243248 (2004).
36. Shaw, A. D. et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma- Lyte. *Ann. Surg.* 255, 821829 (2012).
37. Yunus, N. M. et al. Association between a chloride-liberal versus chloride- restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308, 15661572 (2012).
38. Singh, P. & Okusa, M. D. The role of tubuloglomerular feedback in the pathogenesis of acute kidney injury. *Contrib. Nephrol.* 174, 1221 (2011).
39. Young, P. et al. Effect of a buffered crystalloid solution versus saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314, 1701-1710 (2015).
40. Self, W. H. et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 378, 819-828 (2018).
41. Semler, M. W. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 378, 829-839 (2018).
42. Bampoe, S. et al. Perioperative administration of buffered versus non- buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9, CD004089 (2017).



43. Harris, T., Thomas, G. O. & Brohi, K. Early fluid resuscitation in severe trauma. *BMJ* 345, e5752 (2012).
44. Bickell, W. H. et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N. Engl. J. Med.* 331, 1105-1109 (1994).
45. The SAFE Study Investigators et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 357, 874-884 (2007).
46. Iguchi, N. et al. Differential effects of isotonic and hypotonic 4% albumin solution on intracranial pressure and renal perfusion and function. *Crit. Care Resusc.* 20, 48-53 (2018).
47. Cooper, D. J. et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291, 1350-1357 (2004).
48. Morgan, T. J. The ideal crystalloid what is balanced? *Curr. Opin. Crit. Care* 19, 299-307 (2013).
49. Starling, E. H. *Principles of Human Physiology* (Lea & Febiger, 1912).
50. Finfer, S. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 350, 2247-2256 (2004).
51. Caironi, P. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N. Engl. J. Med.* 370, 1412-1421 (2014).
52. Charpentier, J. & Mira, J. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study [abstract]. *Intensive Care Med.* 37 (Suppl. 1), S1150438 (2011).
53. Tomita, H., Ito, U., Tone, O., Masaoka, H. & Tominaga, B. High colloid oncotic therapy for contusional brain edema. *Acta Neurochir. Suppl.* 60, 547-549 (1994).
54. Caironi, P. & Gattinoni, L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus.* 7, 259-267 (2009).
55. The SAFE Study Investigators et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 333, 1044-1046 (2006).
56. Cooper, D. J. et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J. Neurotrauma* 30, 512-518 (2013).
57. Finfer, S. et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 37, 86-96 (2011).
58. Sort, P. et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Engl. J. Med.* 341, 403-409 (1999).
59. Guevara, M. et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J. Hepatol.* 57, 759-765 (2012).
60. Martin, G. S. et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 30, 2175-2182 (2002).



61. Martin, G. S. et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 33, 1681-1687 (2005).
62. Mutter, T. C., Ruth, C. A. & Dart, A. B. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD007594 (2013)
63. Schick, M. A. et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med.* 36, 541-548 (2010).
64. Wiedermann, C. J. & Joannidis, M. Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review. *Intensive Care Med.* 40, 160-170 (2014).
65. Zarychanski, R. et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta- analysis. *JAMA* 309, 678-688 (2013).
66. Cittanova, M. L. et al. Effect of hydroxyethylstarch in brain- dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 348, 1620-1622 (1996).
67. Annane, D. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids versus crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310, 1809-1817 (2013).
68. Ertmer, C., Annane, D. & Van Der Linden, P. Is the literature inconclusive about the harm from HES? Yes. *Intensive Care Med.* 43, 1520 1522 (2017).
69. European Medicines Agency. Hydroxyethyl- starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/European Commission_final_decision/WC500162361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/European_Commission_final_decision/WC500162361.pdf) (2014).
70. US Food and Drug Administration. Vouluven (6% Hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection), for administration by intravenous infusion. FDA <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/newdrugapplicationsndas/ucm083138.pdf> (2007).
71. European Medicines Agency. Hydroxyethyl- starch solutions for infusion to be suspended - CMDh endorses PRAC recommendation: suspension due to serious risks of kidney injury and death in certain patient populations. EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002892.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (2018).
72. Bayer, O. et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit. Care Med.* 40, 2543-2551 (2012).
73. Moeller, C. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta- analysis of gelatin- containing plasma expanders versus crystalloids and albumin. *J. Crit. Care* 35, 75-83 (2016).
74. Pisano, A., Landoni, G. & Bellomo, R. The risk of infusing gelatin? Die- hard misconceptions and forgotten (or ignored) truths. *Minerva Anesthesiol.* 82, 1107-1114 (2016).



75. Perel, P., Roberts, I. & Ker, K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD000567 (2013).
76. Bellomo, R., Prowle, J., Echeverri, J., Ligabo, V. & Ronco, C. Fluid management in septic acute kidney injury and cardiorenal syndromes. *Contrib. Nephrol.* 165, 206-218 (2010).
77. Ronco, C., Haapio, M., House, A., Anavekar, N. & Bellomo, R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 1527-1539 (2008).
78. Bagshaw, S. M. et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 1406-1416 (2010).
79. Davenport, A. et al. ADQI 7: the clinical management of the cardio-renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 2077-2089 (2010).
80. Bagshaw, S. M. et al. The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: a pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). *J. Crit. Care* 42, 138-146 (2017).
81. Grams, M. E., Estrella, M. M., Coresh, J., Brower, R. G. & Liu, K. D. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 966-973 (2011).
82. Levy, M. M., Evans, L. E. & Rhodes, A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit. Care Med.* 46, 997-1000 (2018).
83. Bihari, S., Prakash, S. & Bersten, A. D. Post resuscitation fluid boluses in severe sepsis or septic shock: prevalence and efficacy (PRICE study). *Shock* 40, 28-34 (2013).
84. Glassford, N. J. et al. Defining the characteristics and expectations of fluid bolus therapy: a worldwide perspective. *J. Crit. Care* 35, 126-132 (2016).
85. Chowdhury, A. H., Cox, E. F., Francis, S. T. & Lobo, D. N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-l infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.* 256, 18-24 (2012).
86. Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R. & Russell, J. A. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med.* 39, 259-265
87. Legrand, M. et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit. Care* 17, R278 (2013).
88. Marik, P. E., Baram, M. & Vahid, B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134, 172-178 (2008).
89. Wong, B. T. et al. Mean arterial pressure and mean perfusion pressure deficit in septic acute kidney injury. *J. Crit. Care* 30, 975-981 (2015).
90. Cruces, P. et al. The renal compartment: a hydraulic view. *Intensive Care Med. Exp.* 2, 26 (2014).



91. Okusa, M. D. The changing pattern of acute kidney injury: from one to multiple organ failure. *Contrib. Nephrol.* 165, 153-158 (2010).
92. Virzi, G., Day, S., de Cal, M., Vescovo, G. & Ronco, C. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. *Crit. Care* 18, 201 (2014).
93. Hjortrup, P. B. et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel- group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* 42, 1695-1705 (2016).
94. The National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network et al. Comparison of two fluid- management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 354, 2564-2575 (2006).
95. PRISM Investigators et al. Early goal- directed therapy for septic shock - a patient- level meta- analysis. *N. Engl. J. Med.* 376, 2223-2234 (2017).
96. Maitland, K. et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N. Engl. J. Med.* 364, 2483-2495 (2011).
97. Andrews, B. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in- hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 318, 1233-1240 (2017).
98. Uchino, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294, 813-818 (2005).
99. Myles, P. S. et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N. Engl. J. Med.* 378, 2263-2274 (2018).
100. Martensson, J. & Bellomo, R. Are all fluids bad for the kidney? *Curr. Opin. Crit. Care* 21, 292-301 (2015).
101. Donner, A., Birkett, N. & Buck, C. Randomization by cluster. Sample size requirements and analysis. *Am. J. Epidemiol.* 114, 906-914 (1981).
102. Connelly, L. B. Balancing the number and size of sites: an economic approach to the optimal design of cluster samples. *Control. Clin. Trials* 24, 544-559 (2003).
103. Self, W. H. et al. Saline versus balanced crystalloids for intravenous fluid therapy in the emergency department: study protocol for a cluster- randomized, multiple- crossover trial. *Trials* 18, 178 (2017).
104. McKown, A. C. et al. Predicting major adverse kidney events among critically ill adults using the electronic health record. *J. Med. Syst.* 41, 156 (2017).
105. Semler, M. W. et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195, 1362-1372 (2017).
106. Angus, D. C. et al. A systematic review and meta-analysis of early goal- directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 41, 1549-1560 (2015).
107. Rivers, E. et al. Early goal- directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 345, 1368-1377 (2001).
108. van den Berghe, G. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 345, 1359-1367 (2001).
109. NICE- SUGAR Study Investigators et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 360, 1283-1297 (2009).



110. Myburgh, J. Patient- centered outcomes and resuscitation fluids. *N. Engl. J. Med.* 378, 862-863 (2018).
111. Zampieri, F. G. et al. Study protocol for the Balanced Solution Versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Crit. Care Resusc.* 19, 175-182 (2017).
112. Hammond, N. E. et al. The Plasma- Lyte 148 v Saline (PLUS) study protocol: a multicentre, randomized controlled trial of the effect of intensive care fluid therapy on mortality. *Crit. Care Resusc.* 19, 239-246 (2017).
113. Kellum, J. A. Abnormal saline and the history of intravenous fluids. *Nat. Rev. Nephrol.* 14, 358-360 (2018).
114. Bellomo, R. et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 8, R204-R212 (2004).
115. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2, 1-138 (2012).
116. Liu, K. D. et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit. Care Med.* 39, 2665-2671 (2011).
117. Moore, E. et al. The impact of fluid balance on the detection, classification and outcome of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 29, 1229-1235 (2015).
118. Glassford, N. J. et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 39, 1714-1724 (2013).
119. Angus, D. C. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* 304, 1833-1834 (2010).
120. Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M. & Langa, K. M. Long- term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304, 1787-1794 (2010).
121. Williamson, P. R. et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials* 18, 280 (2017)